

SPÄTPROGNOSE DES BRONCHIALCARCINOMS

Torsten Schäfer

Disbui. München

1988



Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München,
Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer

" Spätprognose des Bronchialcarcinoms "

Retrospektive Analyse von 404 Fällen zwischen 1978 und 1985

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Torsten Schäfer

aus
Lübeck

Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. H. Dienemann
Co-Referent:	Prof. Dr. Dr. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.7.1988

INHALTSVERZEICHNIS

A EINLEITUNG

1. Geschichtlicher Ueberblick	-1-
2. Pathogenese	-3-
2.1. endogene Faktoren	
2.2. exogene Faktoren	
3. Epidemiologie	-4-
4. Histologie	-6-
5. Klassifikationen	-7-
6. Symptomatik	-11-
7. Diagnostik	-12-
8. Therapie	-13-
8.1. Therapie des kleinzelligen Bronchialcarcinoms	
8.2. Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinoms	-14-
9. Fragestellung	-18-

B MATERIAL UND METHODE

-19-

C ERGEBNISSE

1. Patientengut	-20-
1.1. Geschlechtsverteilung	
1.2. Altersverteilung	-21-
1.3. Rauchgewohnheiten	-23-
1.4. Operationsverfahren	-24-
1.5. Tumorlokalisation	-25-
1.6. TNM - Klassifikation	-28-
1.7. Überlebensrate des Gesamtkollektivs	-30-

2. Nicht-kleinzellige Bronchialcarcinome	-31-
2.1. Histologische Differenzierung	-31-
2.2. Histologie und Überlebensraten	-37-
2.3. Stadieneinteilung nach der UICC	-44-
2.3.1. Stadien und Geschlecht	-44-
2.3.2. Stadien und Symptomatik	-45-
2.3.3. Stadien und Diagnosestellung	-46-
2.3.4. Stadien und Altersverteilung	-47-
2.3.5. Stadien und Operationsverfahren	-48-
2.3.6. Überlebensraten nach UICC-Stadien	-49-
2.3.7. Überlebensraten nach AJC-Stadien	-50-
2.4. Überlebensraten bei TNM-Stadien	-52-
2.4.1. Überlebensraten bei Frühstadien	-52-
2.4.2. Überlebensraten bei Spätstadien	-55-
2.5. Lymphknoten - Befall	-57-
2.5.1. Lymphknoten - Befall und Histologie	
2.5.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknoten - Befall	-58-
2.5.3. Überlebensraten bei identischen T-Stadien	-59-
2.6. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien	-61-
Präoperative Diagnostik bei Probethorakotomierten	-62-
2.6.1. Erw. Res. und Probt. / Eingriffe pro Jahr	-64-
2.6.2. Erw. Res. und Probt. / Alter bei Operation	-65-
2.6.3. Erw. Res. und Probt. / TNM - Klassifikation	-66-
2.6.4. Erw. Res. und Probt. / Histologie	-67-
2.6.5. Erw. Res. und Probt. / Überlebensraten	-68-
2.7. Überlebensraten bei bronchoplastischen Eingriffen	-69-
2.7.1. Vergleich mit Pneumonektomie und Lappenresektion	-70-

3. Kleinzellige Bronchialcarcinome	-73-
D Diskussion	-75-
1. Patientengut	-75-
1.1. Geschlechtsverteilung	
1.2. Altersverteilung	-76-
1.3. Lokalisation	-77-
1.4. Operationsverfahren	-79-
1.5. TNM - Klassifikation	-79-
2. Nicht-kleinzellige Bronchialcarcinome	-81-
2.1. Histologische Differenzierung	-81-
2.2. Überlebensraten in Abhängigkeit von postop. Tumorstadien	-84-
2.3. Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Lymphknotenbefall	-86-
Vergleich mit alleiniger Radiatio	
2.4. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien	-88-
3. Kleinzellige Bronchialcarcinome	-91-
E Zusammenfassung	-92-
F Anhang	-94-
G Literaturverzeichnis	-98-

A. EINLEITUNG

1. Geschichtlicher Überblick

Die ersten Experimente zur Entwicklung operativer Techniken bei der Behandlung von Lungentumoren wurden in Deutschland Ende des letzten Jahrhunderts durchgeführt. Tillmanns(72) beschreibt 1897 die Versuche von Gluck, Schmidt, Block und Blandi, die die Frage einer partiellen und totalen Lungenresektion an Hunden experimentell untersucht haben. Neben der noch nicht sehr entwickelten Operationstechnik verhinderten vor allem Probleme der Asepsis (schwere Infektionen) und Anaesthesie (keine endotracheale Intubation) sowie die Gefahr des offenen Pneumothorax ein befriedigendes Ergebnis. Zudem gelangten Bronchialcarcinome in aller Regel erst in Spätstadien zur Diagnose und waren nicht selten mit Tuberkulose kombiniert(13 von 31 Fällen mit Bronchialcarcinom nach K.Wolf(72)).

Noch 1902 war nach Angaben von v. Angerer(1) kein Bronchialcarcinom-Patient operativ behandelt worden. Er gab die Häufigkeit primärer Lungenkreise anhand von Sektionsergebnissen aus München und Leipzig mit 0.65 bis 3.06% an. Besonderer Wert wurde inzwischen auf die cytologisch-histologische Tumordiagnostik durch Untersuchung von Sputum, Pleura- oder Tumorpunktat gelegt. Das Problem der verspäteten Diagnose sollte nach v. Angerer durch eine schnellere Entscheidung zur Probethorakotomie angegangen werden.

1921 hielten Garre und Borchard(23) in Deutschland das Bronchialcarcinom für inoperabel. M. Bates(2) schreibt die erste erfolgreiche Operation eines Bronchialcarcinoms dem Chirurgen Morriston Davies zu, der 1912 bei einem 44-jährigen Patienten den rechten Unterlappen resezierte. Der Operierte verstarb am 8. postoperativen Tag an einem Empyem bei bestehender Stumpfinsuffizienz.

Die Entwicklungen der Unterdruckkammer von Sauerbruch(1904) und der Überdruckbeatmung von Meltzer und Auer(1910) brachten weitere Fortschritte. Der erste Weltkrieg verzögerte aber das Weiterkommen auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie. 1923 beschrieben Bier et.al.(6) erste Operationen wegen Lungencarcinoms von Lentzart, Küttner, Kümmell, Mauwen, Heidenhain und Sauerbruch in Deutschland. Nach einer Veröffentlichung von Frenzel e.a.(21), 1928, hatte nur Sauerbruch mit zwei Unterlappenresektionen einen dauerhaften Erfolg. Ein Patient war nach 5 Jahren immer noch rezidivfrei, der andere nach 3 Jahren ebenfalls noch am Leben. Auf das Jahr 1928 fällt auch die erste Beschreibung einer möglichen Radiotherapie des Bronchialcarcinoms durch Paterson(21).

1932 und 1933 wurden in Toronto mehrere Lobektomien durchgeführt, deren postoperative Komplikationsrate allerdings noch sehr hoch war. Ebenfalls im Jahre 1933 führte E. Graham die erste erfolgreiche Pneumonektomie durch (2).

Er entfernte einem 48-jährigen Patienten die linke Lunge und zur Reduktion des Pleuraraumes im Sinne der Empyembehandlung mehrere Rippen. Graham, der 1957 starb, wurde von seinem Patienten überlebt. Den Begriff der "radikalen Pneumonektomie" führte 1946 Allison ein. Er verstand darunter eine um die Entfernung der mediastinalen Lymphknoten erweiterte Lungenresektion. Erste 5-Jahres-Überlebensraten gaben 1958 Churchill et.al. für Lobektomien (33%) und Pneumonektomien (24%) an (2). Die Frage der Tabakrauchinhalation als ursächlicher Faktor für die Entstehung eines Bronchialcarcinoms wurde Mitte der fünfziger Jahre erstmals von Wynder und E.Graham in Amerika diskutiert. Auch wenn bis heute kein kausaler Zusammenhang bewiesen werden konnte, zeigten die Statistiken schon damals eine um das Vierzigfache höhere Mortalität für Raucher gegenüber Nichtrauchern.

Die Entwicklung der Manschettenresektion von P.Thomas (1956) gab auch den Patienten, die aufgrund geringerer respiratorischer Kapazität eine Pneumonektomie nicht tolerieren würden, die Möglichkeit einer operativen Therapie. Das Verfahren der Mediastinoskopie als diagnostisches Mittel bei der Frage nach (kontralateral) befallenen Lymphknoten des Mediastinums wurde 1959 von Carlens vorgestellt. Drei Jahre später wurden Chemo- und Radiotherapie als Mittel der Wahl bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialcarcinoms von Waben und Berg propagiert (2).

Die ersten Segmentresektionen von Le Roux (1972) brachten bei kleinen, peripher gelegenen Tumoren keine schlechteren Ergebnisse als die weniger parenchymsparenden Verfahren. Die 1973 von dem American Joint Committee for Cancer Staging eingeführte und ab 1987 in modifizierter Form gültige TNM-Klassifikation führte nach allgemeiner Anerkennung zu einer besseren Beurteilung von Prognose und Operabilität. Neuere Studien (Mayo Lung Project, 1981) haben die Bedeutung der Früherkennung des Bronchialcarcinoms untersucht. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnosestellung und operativ-kurativen Therapie zur Verbesserung der Prognose.

2. Pathogenese

Als Entstehungsursachen des Bronchialcarcinoms werden endogene und exogene Faktoren diskutiert.

2.1. Endogene Faktoren

Ein um das Dreifache erhöhtes Erkrankungsrisiko für nahe Verwandte von Bronchialcarcinom-Patienten läßt an eine genetische Prädisposition für die Ausbildung dieses Tumorleidens denken (25). Kellermann et.al. (83) spezifizierten diese Vermutung in der Annahme einer enzymatischen Störung im Hydrocarbonmetabolismus. Schließlich konnten Hopkin und Evans (84) dosisabhängige Läsionen der zellulären DNS durch Zigarettenrauchkondensate nachweisen, so daß von einer erhöhten chromosomalen Abberationsrate bei Rauchern ausgegangen werden muß.

2.2. Exogene Faktoren

- Tabakrauch

Der Tabakrauchinhalation kommt bei der Entstehung des Bronchialcarcinoms nach wie vor die größte Bedeutung zu. Auch wenn die grundlegenden statistischen Arbeiten von Doll und Hill (25) keinen Kausalzusammenhang beweisen konnten, sind die statistischen Korrelationen zwischen einer Bronchialcarcinom-Gefährdung und der Quantität, Qualität und Dauer der Raucheinwirkung hoch signifikant. So waren 90% aller am Bronchialcarcinom Erkrankten zuvor starke Raucher (85). Der direkt proportionale Zusammenhang zwischen der Menge der täglich konsumierten Zigaretten und dem Erkrankungsrisiko zeigt eine Erhöhung des Risikos an einem Bronchialcarcinom zu erkranken um das 5 bzw. 10fache bei einem täglichen Zigarettenkonsum von 10 bzw. 20 Stück (2).

Von den über 500 aus Zigarettenrauch isolierten Substanzen gelten neben Teer und Benzopyren vor allem Nitrosamine, Nickel und Cadmiumverbindungen als carcinogen. Da die meisten der krebserregenden Stoffe an die Teerfraktion gebunden sind, sind entsprechende Glasfaserfilter dazu geeignet, durch Reduktion der im Inhalat befindlichen Stoffe das Erkrankungsrisiko zu senken. Die negativen Einflüsse des Tabakrauchs auf Makrophagen- und Ziliartätigkeit sowie auf die Schleimproduktion wurden ebenfalls eingehend untersucht (25).

Das Erkrankungsrisiko fällt nach Aufgabe des Rauchens wieder ab und erreicht britischen Studien zufolge (2) nach 10 Jahren annähernd den Wert des gleichaltrigen Nichtraucherers.

Auch der passiven Tabakrauchinhalation wird in letzter Zeit mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Studien aus Japan, Griechenland und den USA konnten ein zwei- bis dreifach höheres Erkrankungsrisiko bei Witwen starker Raucher nachweisen (2).

-Berufliche Exposition

Verschiedene Substanzen, denen bestimmte Berufsgruppen vermehrt ausgesetzt sind, konnten in Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Bronchialcarcinomen gebracht werden. Zu ihnen gehören Kohlenstaub (Benzopyrene), Asbest, Chrom und radioaktive Stoffe (25).

-Luftverschmutzung

Obwohl die Inzidenz von Bronchialcarcinomen in industriellen Ballungsgebieten und Großstädten oft deutlich höher ist, konnte ein kausaler Zusammenhang mit der erhöhten Schadstoffbelastung der Luft auch hier nicht erbracht werden. Sicherlich muß man im Sinne einer Polykausalität bei der Entstehung des Bronchialcarcinoms auch die Potenzierung verschiedener Faktoren und den Einfluß der nicht über die Atemwege inkorporierten Carcinogene (Nitrosamine) berücksichtigen (25).

3. Epidemiologie

Das Bronchialcarcinom ist mit einem Anteil von 25% an allen Carcinomen der häufigste bösartige Tumor des Menschen. Die Inzidenzrate ist steigend.

- Geschlechtsverhältnis

Das Geschlechtsverhältnis zeigt ein deutliches Überwiegen der männlichen Population mit einem Verhältnis von 10:1 in Deutschland(85) und einem weltweiten Durchschnitt von 5:1 (96). Ähnliche Zahlen gelten für die meisten anderen Industrienationen, auch wenn im internationalen Vergleich sehr unterschiedliche Verhältnisse gefunden werden (Island 1.8:1; Niederlande 15:1 (85)).

Der deutliche Unterschied in der Geschlechtsverteilung bedingt, daß das Bronchialcarcinom beim Mann der häufigste bösartige Tumor ist, während es bei der Frau nach dem Mammacarcinom und Tumoren des Gastrointestinal- und Genitaltrakts, nach Angaben des 1984 erschienenen "Krebsatlas für Deutschland", 1980 noch an 5. Stelle rangierte (85). In den letzten 10 Jahren ist allerdings ein deutlicher Anstieg der Inzidenzrate bei der Frau zu verzeichnen, was mit dem verzögert einsetzenden Zigarettenkonsum in Zusammenhang gebracht wurde. In den USA stand 1985 der Lungenkrebs auch beim weiblichen Geschlecht erstmalig an erster Stelle und verdrängte mit 38600 Todesfällen den Brustkrebs von seiner bisherigen Spitzenposition (38400 Todesfälle). Für die mitteleuropäischen Länder wird eine ähnliche Entwicklung erwartet (93).

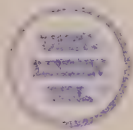
- Geographische Verteilung

Im weltweiten und europäischen Vergleich lagen die Inzidenzraten für Lungenkrebs beim Mann 1984 in den USA (New Orleans 107.2) und Schottland (96.8) am höchsten, während sie in Senegal (1.1) und Spanien (23.8) besonders niedrig waren (85). Die Mortalitätsraten sind für Männer in

Schottland (80.6) und den Niederlanden (74.6) am höchsten, am niedrigsten in Nicaragua (1.6).

Die BRD rangierte 1977 mit 20467 verstorbenen Männern und einer Mortalitätsrate von 49.0 weltweit an 14. Stelle (Krebsatlas, 1984).

Die geographische Darstellung der Mortalitätsrate in der BRD zeigt besonders hohe Werte in Westdeutschland, Bremen und Hamburg. Ein Vergleich mit der SO₂-Belastungskurve mag die These von der Luftverschmutzung als Kausalfaktor unterstützen. Dagegen sprechen allerdings das bestehende unterschiedliche Geschlechtsverhältnis und die auffallend niedrige Sterblichkeit in Ballungszentren wie Stuttgart und München.



- Lokalisation

Die Bronchialcarcinome werden in zentral und peripher gelegene unterteilt, wobei der Tumor als peripher gelegen gilt, wenn er den Segmentbronchus hiluswärts nicht überschritten hat. Beim seltenen diffus wachsenden Carcinom breiten sich die Tumorzellen entlang der Alveolarwände aus und verschließen die Alveolen.

Obduktionsstatistiken (1973) und Angaben der Münchner Chirurgischen Universitätsklinik (1950-70) weisen ein dreimal häufigeres Auftreten von zentralen Carcinomen nach. Bevorzugter Sitz sind weiterhin die linke Lunge und die Oberlappen (25).

4. Histologie

Die zweite Ausgabe der WHO-Klassifikation von 1981 beschreibt für das Bronchialcarcinom folgende Typen und Subtypen (79):

1. Plattenepithelcarcinom
 - a. spindelzellige Variante
2. Kleinzelliges Carcinom
 - a. Oat Cell Carcinom
 - b. intermediärer Typ
 - c. kombiniertes Oat Cell Carcinom
3. Adenocarcinom
 - a. azinäres Carcinom
 - b. papilläres Adenocarcinom
 - c. bronchiolo-alveoläres Carcinom
 - d. solides Carcinom mit Schleimbildung
4. Großzelliges Carcinom
 - a. Riesenzellcarcinom
 - b. klarzelliges Carcinom
5. Adenosquamöses Carcinom

- Das *Plattenepithelcarcinom* stellt mit einem Anteil von 40 - 50% den größten Teil des chirurgisch versorgten Krankenguts dar. In mehr als zwei Drittel der Fälle geht es von einem Segmentbronchus oder von einem größeren Bronchus aus und ist daher häufig für obstruktive Krankheitsbilder verantwortlich. Zur histologischen Sicherung des Plattenepithelcarcinoms ist der Nachweis von Keratin oder Interzellularbrücken notwendig.

- Das **kleinzellige Carcinom** mit seinen Subtypen entzieht sich in aller Regel wegen seines schnellen Wachstums und der frühen Metastasenaussaat einer curativen chirurgischen Therapie.

- Das **Adenocarcinom** ist durch seine Fähigkeit zur Bildung drüsiger Strukturen und durch die Schleimproduktion charakterisiert. Mehr als 90% dieser Tumoren sind peripher lokalisiert, wobei der Oberlappen der bevorzugte Sitz ist. Das Adenocarcinom kommt bei Frauen etwas häufiger vor als bei Männern. Von den Subtypen sei nur das bronchiolo-alveoläre Carcinom wegen seiner hohen Malignität erwähnt. Die anderen Untertypen sind aus chirurgischer Sicht von geringerem Interesse.

- Das **großzellige Carcinom** zeigt histologisch große, vesikuläre Kerne, prominente Nucleoli und reichlich homogenes Cytoplasma. Manchmal findet man bei diesen Carcinomen Nekroseherde. Zentraler und peripherer Sitz sind etwa gleichverteilt.

- Die **adenosquamosen Carcinome** machen nur ungefähr 1% aller Bronchialcarcinome aus. Sie zeichnen sich histologisch durch die Ausprägung von Anteilen des Plattenepithel- und des Adenocarcinoms in unterschiedlichen Graden aus.

Die Frage, ob sich die nicht-kleinzelligen Carcinome durch eine unterschiedliche Prognose auszeichnen, wird in der Literatur kontrovers beurteilt, weswegen anhand unseres Patientenguts eine Antwort versucht werden soll.

5. Klassifikationen

- TNM-Klassifikation

Zur Beurteilung der Therapiemöglichkeiten und Prognose und zum Vergleich von Behandlungsergebnissen ist die Kenntnis von Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall sowie der Nachweis von möglichen Metastasen wichtig. Diese Charakteristika beschreibt die TNM-Klassifikation des American Joint Committee for Cancer Staging (AJC) und die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) von 1977 bzw. 1988. Die bisher gültige Einteilung findet sich im Anhang. An dieser Stelle sei die seit dem 1.1.87 gültige TNM-Klassifikation der UICC angeführt:

T - Primärtumor

Tx Primärtumor kann nicht angegeben werden.

To Kein Nachweis eines Primärtumors durch Bronchoskopie oder bildgebende Verfahren, bei malignen Zellen im Sputum oder in der Bronchiallavage.

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 3 cm oder weniger, ist umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, ohne bronchoskopische Evidenz einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus.

T2 Tumoren, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen

- Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 3 cm
- Beteiligung des Hauptbronchus, bis 2 cm an die Carina heranreichend
- Beteiligung der viszeralen Pleura
- Begleitende Atelektasen oder obstruktive Pneumonien, die die hiläre Region, aber nicht den ganzen Lungenflügel betreffen dürfen

T3 Tumoren jeder Größe, die sich direkt auf folgende Strukturen ausdehnen: Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Pericard
oder

Tumoren, die im Hauptbronchus weniger als 2 cm an die Carina heranreichen ohne diese miteinzubeziehen
oder

Tumoren mit begleitender Atelektase oder Pneumonie des ganzen Lungenflügels

T4 Tumoren jeder Größe, die sich direkt auf folgende Strukturen ausdehnen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea
Ösophagus, Wirbelkörper, Carina
oder

Tumoren mit begleitender Pleuritis carcinomatosa

N - regionäre Lymphknoten

- Nx** Keine Angaben zu regionären Lymphknoten
- No** Keine Evidenz für den Befall regionärer Lymphknoten
- N1** Befall von peribronchialen Lymphknoten und/oder homolateralen Hilus-Lymphknoten, einschließlich einer direkten Ausdehnung des Primärtumors
- N2** Befall ipsilateraler mediastinaler und/oder subcarinaler Lymphknoten
- N3** Befall von contralateralen mediastinalen oder hilären Lymphknoten, sowie jeder Befall von supraclaviculären und Scalenus-Lymphknoten

M - Fernmetastasen

- Mx** Keine Angaben zu Fernmetastasen
- Mo** Kein Nachweis von Fernmetastasen
- M1** Nachweis von Fernmetastasen

Tab. 1: TNM - Klassifikation (UICC), gültig seit dem 1.1.1987 (94)

- Stadieneinteilungen

Um die Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten zu vereinfachen und um TNM-Gruppen gleicher Prognose zusammenzufassen entwickelten das AJC und die UICC Stadieneinteilungen anhand der TNM-Klassifikation, die sich ebenfalls im Anhang finden.

Im Folgenden wird die seit dem 1.1.1987 gültige Stadieneinteilung der UICC vorgestellt, die die neugeschaffenen Gruppen N3 und T4 in der Unterteilung des Stadiums III in A und B berücksichtigt.

Stadium	T	N	M
O	T1s	No	No
I	T1	No	No
	T2	No	No
II	T1	N1	No
	T2	N1	No
III A	T1	N2	No
	T2	N2	No
	T3	N012	No
III B	T123	N3	No
	T4	N0123	No
IV	T1234	N0123	M1

Tab. 2: Stadieneinteilung der UICC, gültig seit dem 1.1.1987 (94)

Die Wertigkeit dieser Einteilung zeigt sich in den unterschiedlichen Prognosen der Früh- und Spätstadien. Es stellt sich aber die Frage, ob innerhalb der Stadien T₁N₁M₁-Gruppen vergleichbarer Prognosen zusammengefaßt wurden.

- Einteilung des kleinzelligen Bronchialcarcinoms (Tumorzentrum München)

Unter Berücksichtigung des besonderen Verhaltens des kleinzelligen Bronchialcarcinoms und der klinischen Relevanz hat sich die Einteilung in eine lokalisierte und eine ausgedehnte Form bewährt.

limited disease:

Primärtumor mit ipsilateralem hilärem, mediastinalem oder supraclaviculärem Lymphknotenbefall oder contralateralem mediastinalem Lymphknotenbefall

extensive disease:

kontralateraler, hilärer oder supraclaviculärer Lymphknotenbefall, Thoraxwandinfiltration, Pleuritis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa, Metastasen

6. Symptomatik

Die Frühsymptomatik des Bronchialcarcinoms ist oft unspezifisch oder fehlt völlig. Daraus erklärt sich der immer noch geringe Prozentsatz an Frühstadien (T1NoMo), die aufgrund der Symptomatik diagnostiziert werden. Frühzeichen des Lungenkrebses können Husten, Fieber und Leistungsabfall sein. Hämoptoe, Thoraxschmerzen, Gewichtsverlust und Dyspnoe kommen oft in fortgeschrittenen Stadien hinzu. Folgende Primärsymptomatik tritt mit sinkender Häufigkeit auf: Husten, Auswurf, Hämoptoe, Thoraxschmerz, Dyspnoe, Gewichtsverlust und Heiserkeit.

- Röntgenreihenuntersuchung (RRU) und klinischer Zufallsbefund

Aufgrund der oft unspezifischen oder fehlenden Symptomatik, gerade bei den Frühstadien, gewinnen Zufallsbefunde bei der RRU oder bei klinisch-röntgenologischen Routinemaßnahmen als erste Hinweise für die spätere Diagnose eines Bronchialcarcinoms an Bedeutung. 15 - 45% eines chirurgischen Krankenguts können auf diese Weise erkannt werden, wobei der Anteil an Frühstadien (T1NoMo) gegenüber den aufgrund der Symptomatik diagnostizierten Bronchialcarcinome größer ist (10). Die RRU ist allerdings wegen des großen Aufwands und der Schwierigkeit, konsequent jährliche oder häufigere Untersuchungen durchzuführen, umstritten. 56 - 65% der asymptomatischen Bronchialcarcinome könnten durch eine halbjährliche RRU erfaßt werden (25).

Es bleibt zu fragen, ob ein Zusammenhang zwischen Art und Häufigkeit der Lungenkrebsymptomatik und dem Carcinomstadium besteht, und ob sich daraus Ansatzpunkte für eine frühere Diagnosestellung ableiten lassen.

7. Diagnostik

Unspezifische Krankheitsbilder, wie eine länger als 14 Tage dauernde Grippe-symptomatik oder ein therapieresistenter Reizhusten, insbesondere bei Rauchern jenseits des 30. Lebensjahres, sollten den Verdacht auch auf ein Bronchialcarcinom lenken. Ist aus diesen oder anderen Gründen die Möglichkeit einer malignen Lungenerkrankung in Betracht zu ziehen, empfiehlt das Münchner Tumorzentrum folgendes diagnostische Minimalprogramm:

- A - Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Basislaborprogramm
- Thoraxröntgen, 2 Ebenen
- Tomographie (event. CT)
- Sputumcytologie, 3x
- Bronchoskopie

Läßt sich keine Diagnose sichern, werden folgende Untersuchungen vorgeschlagen:

- B - Bronchoskopie (Bronchiallavage, Bürstenbiopsie)
- Feinnadelpunktion
- Probethorakotomie
- (Mediastinoskopie)

Bei der Metastasensuche im Falle des gesicherten Bronchialcarcinoms stehen folgende Maßnahmen im Vordergrund:

- C - Labor (Tumormarker)
- Szintigraphie (Knochen)
- CT (Schädel, Nebennieren, Leber)
- Sonographie (Niere, Leber)

Trotz dieser breiten Palette diagnostischer Möglichkeiten, bleiben bei manchen Patienten auch wiederholte Versuche einer Diagnosesicherung ohne Erfolg. Die in diesen Fällen notwendige Probethorakotomie hat in manchen Studien einen erheblichen prozentualen Anteil am operativen Aufkommen <19%(11), 14.9%(19)>. Dementsprechend wird es notwendig sein, die Krankengeschichten der probethorakotomierten Patienten unter dem Gesichtspunkt des diagnostischen Ablaufs und dessen Ergebnissen nachzuvollziehen und nach Möglichkeiten zur Vermeidung von Probethorakotomien zu suchen.

8. Therapie

Ein unbehandeltes Bronchialcarcinom führt nach durchschnittlich 9 Monaten zum Tode (2).

Die beschriebenen Untersuchungsmethoden (7) dienen nicht allein der Diagnostik, sondern auch der Beurteilung der Operabilität. Die Therapieentscheidung beim Bronchialcarcinom hängt in erster Linie vom histologischen Typ, dem klinischen Ausbreitungsstadium des Tumors und dem Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky - Skala) ab. Wegen seines unterschiedlichen biologischen Verhaltens wird aus therapeutischer Sicht das kleinzellige Carcinom den Gruppen aller anderen Carcinome gegenübergestellt.

8.1. Therapie des kleinzelligen Carcinoms

Das kleinzellige Carcinom zeichnet sich durch eine kurze Tumorverdoppelungszeit von ca. 45 Tagen und eine Generationszeit von 25.5 - 71 Stunden aus. Die zudem frühe hämatogene Metastasierung insbesondere ins Gehirn - 10% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Hirnmetastasen - macht diese Tumorform zur prognostisch ungünstigsten, die sich damit meist einer chirurgischen Therapie entzieht. Eine Operation wird unter kurativer Zielsetzung nur bei Tumoren der Stadien T12N0M0 und unter palliativem Gesichtspunkt bis zum Stadium T2N1M0 durchgeführt. Auf diese Weise können nur weniger als 5% durch chirurgische Maßnahmen geheilt werden (50). Bei der Therapie des lokoregional begrenzten (limited disease) kleinzelligen Carcinoms hat sich eine Kombination aus Polychemo- und Radiotherapie etabliert. Sie führt mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 47% zu den besten Ergebnissen (86). Es hat sich gezeigt, daß eine Kombination von 3 bzw. 4 Zytostatika allen anderen Formen (Monotherapie, höhere Kombinationszahl) überlegen ist. Zur Anwendung kommen in verschiedenen Kombinationen und Dosierungsschemata Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Methotrexat, CCNU <1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-harnstoff> u.a.. Die prophylaktische Schädelbestrahlung sowie die Bestrahlung von Tumorkernschatten, Hili und Mediastinum erfolgen mit 3000R Herddosis.

8.2. Therapie der nicht-kleinzelligen Carcinome

Bei allen nicht-kleinzelligen Carcinomen ist die Operation als das Verfahren mit den besten Therapieerfolgen anzustreben. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate aller resezierten Patienten liegt zwischen 20 und 30% (13,15). Nur 25-33% der Bronchialcarcinompatienten gelten zum Zeitpunkt der Diagnose als operabel. Strikte Kontraindikationen, wie ein Alter von über 70 Jahren werden nicht mehr gestellt. Entscheidend ist vielmehr die individuelle Situation des Patienten, seine biologische Reserve ausgedrückt im Karnofsky-Index, und der Zustand des Herz-Kreislauf-Systems, der Leber, Niere und nicht befallenen Lunge. Zur präoperativen Risikoabgrenzung gehören dementsprechend EKG, Blutgasanalyse und Lungenfunktionsprüfung. Uneinheitlich wird die Pulmonalisdrukmessung durch Rechtsherzkatheter im Vorfeld einer Pneumonektomie gehandhabt. Im wesentlichen stehen bei der operativen Behandlung des Bronchialcarcinoms folgende drei Verfahren zur Diskussion:

- Pneumonektomie
- Lobektomie
- atypische Resektion

Seltener werden die plastischen und erweiterten Operationsverfahren angewendet.

Pneumonektomie

Die Resektion eines ganzen Lungenflügels ist die radikalste Standardoperation der Bronchialcarcinom-Chirurgie. Sie erfordert wegen des großen Parenchymverlustes eine genaue präoperative Abklärung der pulmonalen Reserve und cardialen Kompensationsfähigkeit. Wegen ihrer Radikalität galt die Pneumonektomie lange als das Verfahren mit den besten curativen Ergebnissen. Überlebensstatistiken zeigten aber, daß die Lobektomie als risikoärmeres und parenchymsparendes Verfahren in gleichen Tumorstadien zu vergleichbaren Ergebnissen kommt (4).

Die Pneumonektomie bleibt angezeigt, wenn der Tumor den Stammbronchus befallen oder die Lappengrenze überschritten hat. Technische Schwierigkeiten bereitet oft die Bronchusabsetzungsstelle insbesondere, wenn der Tumor bis nahe an die Carina reicht. Verfahren, die einen Bronchusverschluß in Höhe der Trachea erlauben und Klammernahtgeräte, die weniger Gewebe erfassen, konnten hier Verbesserungen bringen. Die hohe Belastung durch die Pneumonektomie kommt in der durchschnittlichen Kliniksletalität von 10-20% zum Ausdruck (25), wobei das Risiko der rechtsseitigen Pneumonektomie doppelt so hoch wie das der linksseitigen ist (87). Die Annahme, daß das Operationsrisiko die Heilungschancen übersteigt (1), berechtigt zu der Forderung nach einer möglichst risikoarmen und parenchymsparenden Technik. Dementsprechend stellt die Lobektomie, bei ausreichender Radikalität und vergleichbarer Prognose heute die häufigste Operationsform dar.

Lobektomie

Die Lappenresektion sollte immer angestrebt werden, wenn ein Tumor damit mit gleicher makroskopischer Sicherheit wie durch eine Pneumonektomie entfernt werden kann. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen gegenüber der Pneumonektomie in der Parenchymschonung und der um mehr als die Hälfte geringeren Kliniksletalität (25). Für den Fall, daß eine gebotene Pneumonektomie kontraindiziert ist, stellt die erweiterte Lobektomie eine Alternative mit vergleichbaren Ergebnissen dar. Die im zentralen Bereich oft unzulängliche Lobektomie wird hierbei durch die Techniken der Keil- und Manschettenresektion erweitert.

Atypische Resektion

Bei der atypischen Resektion wird das vom Tumor befallene Gebiet mit Parenchymklappen ausgeklippt und in diesem Umfang reseziert. Die Ränder werden per Hand oder mit Klammergeräten verschlossen, wobei die Anatomie der Lunge keine Berücksichtigung findet.

Erweiterte Resektionen

Neben der schon beschriebenen Erweiterung der Lobektomie um plastische Verfahren können Pneumonektomie und Lobektomie auf die der Lunge angrenzende Strukturen ausgedehnt werden. Bei entsprechendem Befall und technischer Durchführbarkeit umfassen letztere Teile der Trachea, des Oesophagus, Pericards und Vorhofs und der Brustwand. Die notwendige Radikalität dieser Operationen bei einem meist fortgeschrittenen Tumorstadium führt zu der relativ hohen Letalität, die für die erweiterte Pneumonektomie mit 25% angegeben wird (42).

Der therapeutische Erfolg der unterschiedlichen Operationsverfahren zeichnet sich in den Überlebenskurven ab, welche von der Radikalität der Tumorsektion (curativ/palliativ) und der Belastung des Patienten (parenchymsparende Verfahren) beeinflußt werden. So hat sich die Lobektomie gegenüber der Pneumonektomie, bei ausreichender Radikalität durchgesetzt. Die Wertigkeit der plastischen Verfahren wird sich in einem Vergleich mit den Standardoperationen innerhalb gleicher Tumorstadien darstellen. Die Langzeitprognose wird zeigen, ob die erweiterten Resektionen bei Patienten mit entsprechend fortgeschrittenem Tumorstadium (T3) gegenüber den Patienten, die sich in vergleichbarem Stadium als inoperabel erwiesen (Probethorakotomie), zu einer Lebenszeitverlängerung führen.

Indikationsstellung zur curativen und palliativen Behandlung

Als Richtlinie zur curativen Behandlung unter Berücksichtigung der TMM-Stadien und der Histologie kann gelten, daß Plattenepithelcarcinome der Stadien T12N0M0 operiert und bis zum Stadium T3N2M0 zusätzlich nachbestrahlt werden sollten. Tumoren anderer Histologie, ausgenommen das

kleinzellige Carcinom, sollten, sofern keine Metastasen bestehen, in jedem Fall einer Operation zugeführt werden, wobei die Nachbehandlung individuell gestaltet wird.

Die palliative Operation dient in erster Linie der Linderung von Beschwerden und damit der Verbesserung der Lebensqualität. Vogt-Moykopf u.a. (88) nennen folgende Gründe für eine solche Operation:

- Zerfallendes Carcinom mit Krebsabszeß
- Tumorblutung
- Carcinom mit poststenotischen Komplikationen
- Schmerzen bei Tumoreinbruch in die Brustwand
- Operationswunsch des Patienten

Postoperative Komplikationen

Frühkomplikationen, die eventuell zu einer operativen Revision zwingen, sind: Blutung (mit Entwicklung eines Hämatothorax und Kompression der Restlung), Bronchusstumpinsuffizienz, Anastomoseninsuffizienz bei plastischen Eingriffen, Pneumonie, Wundinfekt, Pleuraempyem und Atelektasen.

Spätfolgen einer operativen BC-Behandlung können respiratorischer und hämodynamischer Art sein. Zu ihnen gehören auch Thoraxdeformitäten, Intercostalneuralgien, Brustwandschäden und die Umwandlung des pneumonektomierten Hemithorax mit Organverschiebung.

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen liegt zwischen 16 und 20% (4,26,34,82). Die Komplikationsrate ist bei der organerhaltenden Lobektomie mit ca. 15% deutlich geringer als bei der Pneumonektomie (25%). Wenig invasive Maßnahmen wie die Keil- und Segmentresektion führen auch nur selten zu Komplikationen (<5%)(34). In der Altersverteilung findet sich ein Häufigkeitsgipfel der Komplikationen im 7. Lebensjahrzehnt (30).

Strahlentherapie

präoperative Strahlentherapie

Eine präoperative Strahlentherapie erscheint unter den Annahmen sinnvoll, daß die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors hoch ist und daß auch durch eine radikale Operation Tumorzellen in die Peripherie verschleppt werden, wo sie allerdings besonders strahlensensibel sind. Die Ergebnisse dieser Strahlentherapie sind aber schlecht und bringen keine signifikante Erhöhung der Überlebensrate gegenüber nicht vorbehandelten Gruppen. Die 3-Jahres-überlebensrate vorbestrahlter Patienten lag in der U.A. Lung Study Group bei 20%, während sie bei Operierten ohne Vorbehandlung 35% betrug (25).

postoperative Strahlentherapie

Auch die postoperative Strahlentherapie bei verbliebenem Resttumor kann eine Überlebenszeitverlängerung nicht sicher erreichen. Die Spätfolgen, wie eine zentrale Lungenfibrose stehen den Vorteilen einer möglichen lokalen Tumorbeherrschbarkeit entgegen.

Alleinige Strahlentherapie

In folgenden Fällen können sich Indikationen zur Strahlentherapie ergeben(25):

- kleine operable Tumoren
- fortgeschrittene, inoperable Tumoren
- palliative Indikation
- kleinzelliges Carcinom

Sollte sich bei kleinen, technisch operablen Tumoren der Eingriff aus anderen Gründen (internistische) verbieten, kann durch die Strahlentherapie ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden (5-Jahres-Überlebensquote von 23% (89)).

Lokal fortgeschrittene Tumoren haben auch unter Strahlentherapie keine günstigere Prognose. Ein von Guttman (90) beschriebenes Kollektiv inoperabler Patienten hatte nach einer Bestrahlungsdosis von 50Gy/5Wochen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 8.7%. Unter der Berücksichtigung letaler Komplikationen operativer Eingriffe, gilt es anhand prognostischer Unterschiede den Rahmen für eine chirurgische oder Radiotherapie bei unterschiedlichen Tumorstadien abzustecken.

Die palliative Strahlentherapie dient lediglich der Linderung schwerer Tumorsymptome wie Hämoptoe, Atelektase und durch Metastasen hervorgerufene Beschwerden.

Auf die Therapie des kleinzelligen Carcinoms wurde bereits eingegangen.

Akut- und Spätfolgen der Strahlenbehandlung

Neben den Akutfolgen der Strahlenbehandlung wie Übelkeit, Erbrechen und allgemeines Krankheitsgefühl sind vor allem die Spätfolgen von klinischer Bedeutung. Fast regelmäßig bildet sich eine Oesophagitis aus, lebensbedrohliche Folgen sind dagegen die Pneumonitis, die Myo- und Pericarditis und die radiogene Myelitis.

Chemotherapie

Wie beschrieben, wird in erster Linie das kleinzellige Carcinom durch eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie behandelt. Daneben sprechen in absteigender Folge das großzellige, Adeno- und Plattenepithelcarcinom auf Chemotherapie an. Die Ergebnisse der Kombinationstherapie sind in diesen Fällen allerdings noch so schlecht, daß kein Therapieschema empfohlen werden kann.

9. Fragestellung

Fragen der Symptomatik, Diagnostik (mit Schwerpunkt der Lymphknotendiagnostik), Kliniksletalität und der erweiterten Resektionen wurden anhand desselben Patientenguts von Herrn Christian Voigt, Freising bearbeitet.

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse der operativen Bronchialcarcinom-Therapie an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern, der Jahre 1978 -1985 aufgearbeitet und unter dem Gesichtspunkt der Prognose untersucht werden.

A.

Im ersten Kapitel sollen Unterschiede der histologischen Tumortypen in Bezug auf das Geschlechtsverhältnis, die Lokalisation und Verteilung in Stadien, sowie der Einfluß des Gewebetyps auf die Prognose untersucht werden. Soweit möglich sollen prognostische Aussagen bei histologischen Gruppen innerhalb der UICC-Stadien bzw. TNM-Gruppen gemacht werden.

B.

Im zweiten Kapitel wird der Frage nach Geschlechtsverteilung, Symptomatik, Diagnosestellung, Altersverteilung und Operationsverfahren innerhalb der UICC-Stadien und deren unterschiedliches Verhalten nachzugehen sein. Die Überlebenszeitkurven der Stadien sollen weiter nach Früh- und Spätstadien im Sinne der TNM-Klassifikation unterteilt werden, um möglichst genaue prognostische Aussagen in Abhängigkeit von Tumgröße und Lymphknotenbefall treffen zu können.

C.

In einem eigenen Abschnitt soll der Einfluß unterschiedlichen Lymphknotenbefalls auf die Überlebenszeit dargestellt werden. Dabei gilt es neben einem die Tumgröße nicht berücksichtigenden Einfluß der unterschiedlichen Lymphknotenmetastasierung, diesen Sachverhalt auch für identische T-Stadien aufzuzeigen. Es werden auch der Einfluß der Nachbestrahlung und Unterschiede in den Ergebnissen von operierten und ausschließlich radiotherapierten Patienten zu diskutieren sein.

D.

Ein Vergleich zwischen erweiterten Resektionen und Probethorakotomien, der auch die Eingriffszahl und die Einteilung in Stadien und histologische Gruppen beinhaltet, soll insbesondere die Frage, nach prognostischen Unterschieden beantworten. Ein spezielles Augenmerk wird dabei auf der präoperativen Diagnostik der Probethorakotomierten und den Gründen für deren Inoperabilität liegen.

E.

Der Stellenwert der bronchoplastischen Eingriffe wird in einem Vergleich mit Lapenresektion und Pneumonektomie untersucht, wobei die jeweiligen Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Stadien betrachtet werden sollen.

F.

Schließlich gilt es die kleinzelligen Bronchialcarcinome innerhalb unseres chirurgischen Krankenguts zu beschreiben und anhand der Überlebenszeiten der Frage nach chirurgischen Therapiemöglichkeiten nachzugehen.

B MATERIAL UND METHODE

Die in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnisse basieren auf gesammelten Daten der Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.1978 bis zum 31.12.1985 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern, wegen eines Bronchialcarcinoms operiert worden sind. Die Identifizierung dieser Patienten gelang mit Hilfe von Informationen des Tumorzentrums München und nach Durchsicht der Operationsbücher der entsprechenden Jahrgänge. Anhand der Krankenakten wurden Informationen über Symptomatik, Diagnostik, Operationstechnik, Lymphknotenbefall, Histologie und postoperative Komplikationen gesammelt und auf einen Fragebogen übertragen. Um die Frage der Überlebenszeit zu klären wurden Hausärzte durch einen Fragebogen bzw. fernmündlich befragt. Zum Teil mußten die Patienten selbst oder nahe Verwandte miteinbezogen werden. Die erhobenen Daten wurden computergerecht verschlüsselt und auf Diskette abgespeichert. Die Auswertung erfolgte am Institut für Statistik und Biomathematik der Universität München in München-Großhadern. Mit Hilfe des interaktiven Auswertungssystems SAVOD-Q wurden einfache Merkmalsauszählungen vorgenommen sowie Histogramme und Kontingenztafeln erstellt. Aussagen über die cumulative Überlebenswahrscheinlichkeit konnten hiermit ebenfalls getroffen werden. Prognostische Fragen wurden anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven (K.M.) beantwortet. Dafür kam ein Programm der University of California, Los Angeles, für medizinische Massendaten (BMDD) zur Anwendung (7). Bei den erstellten K.M.-Kurven sind sowohl verstorbene als auch lebend erfaßte Patienten unabhängig von der Wahl eines zeitlichen Intervalls berücksichtigt. Die Aussage ist damit hinsichtlich der Prognose derjenigen der cumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit überlegen. Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 440 Patienten wegen eines Bronchialcarcinoms operiert. Von 404 Patienten konnten schließlich fast lückenlos Daten erhoben werden, so daß eine Aussage anhand dieses Patientenguts sinnvoll erschien. Das Schicksal von 36 Patienten (8.18%) konnte nicht mehr in befriedigendem Maße nachvollzogen werden.

C ERGEBNISSE

1. Patientengut

1.1. Geschlechtsverteilung

Von den 404 Patienten, die operativ wegen eines Bronchialcarcinoms behandelt wurden, waren 337 oder 83.4% männlichen und 67 oder 16.6% weiblichen Geschlechts. Das Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten beträgt somit etwa 5:1.

Tab.3 gibt die Verteilung der Patienten über den Erfassungszeitraum nach Geschlecht getrennt wieder.

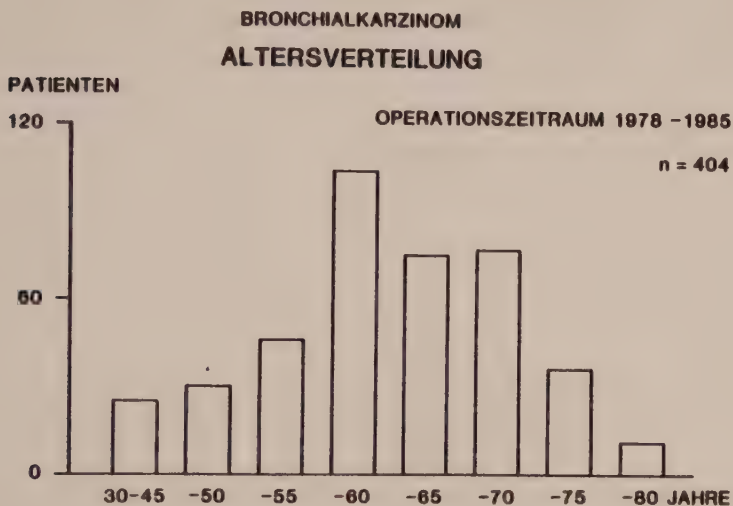
Jahr	männl.	weibl.	Verhältnis (ca.)
78	8	0	
79	6	4	1.5 : 1
80	31	3	10 : 1
81	43	5	8.6 : 1
82	38	2	19 : 1
83	48	11	4.4 : 1
84	83	21	3.9 : 1
85	80	21	3.8 : 1

Tab. 3: Geschlechtsverhältnis im Erfassungszeitraum

Das unzureichende und nicht repräsentative Zahlenmaterial führt zu Schwankungen des Geschlechtsverhältnisses in den einzelnen Jahrgängen von 1.5 : 1 (79) bis zu 10 : 1 (80). Die zu erwartende relative Zunahme von Patientinnen im Gesamtkrankengut zeichnet sich in den letzten beiden Jahren ab, so daß eine weitere Angleichung des Geschlechtsverhältnisses erwartet werden kann.

1.2. Altersverteilung

Tab.4 gibt die Altersverteilung der Patienten im Gesamterfassungszeitraum wieder. Den Angaben liegt das Alter zum Zeitpunkt der Operation zugrunde.



Tab. 4: Altersverteilung im Erfassungszeitraum

Der Altersgipfel liegt beim bearbeiteten Patientengut zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. 104 Patienten oder 25,7% gehören dieser Altersgruppe an. Ebenfalls relativ hohe Patientenzahlen finden sich in den Altersklassen der 60-65 und 65-70jährigen (75 bzw. 77 Patienten). Die Randgruppen der 75-80 und 30-45jährigen sind mit 11 bzw. 25 Patienten am kleinsten. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 31 Jahre alt, der älteste 78 Jahre. Der Altersmittelwert der Patienten liegt bei 59,79 Jahren.

Tab.5 schlüsselt die Altersverteilung nach dem Geschlecht auf.

Altersklasse	männl.	weibl.
30-45	21	4
-50	27	3
-55	38	8
-60	88	16
-65	65	10
-70	65	12
-75	28	8
-80	5	6

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung

Auch hier spiegeln sich die drei größten Altersklassen des Gesamtkollektivs wieder. Es zeigt sich, daß relativ gesehen deutlich mehr ältere Frauen als Männer und auf der anderen Seite mehr jüngere Männer als Frauen operiert wurden. Faßt man die beiden ersten und letzten Altersklassen zusammen, so ergibt sich, daß in der 7. Lebensdekade 20.9% der Frauen und 9.8.% der Männer operiert worden sind. Unter den 30-50jährigen waren 14% der Männer und 10% der Frauen.

1.3. Rauchgewohnheiten

306 Patienten (75.7%) haben bis zum Zeitpunkt der Erhebung oder früher einmal geraucht. 53 Patienten (13.1%) wurden als Nichtraucher in die Studie aufgenommen. Zu 45 Bronchialcarcinom-Trägern (11.1%) konnten keine Angaben über die Rauchgewohnheiten gemacht werden. Es ergibt sich ein Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern von 5.8 : 1.

Tab.6 zeigt die Rauchgewohnheiten im Geschlechtsverhältnis.

	Raucher	Nichtraucher	total	Verhältnis
männl.	270	25	295	10.8 : 1
weibl.	36	28	64	1.3 : 1

Tab. 6: Rauchgewohnheiten im Geschlechtsverhältnis

Die Daten weisen für das männliche Kollektiv prozentual deutlich mehr Raucher aus. Unter den weiblichen Patienten stehen sich fast gleich viele Raucher und Nichtraucher gegenüber. Es ist allerdings anzunehmen, daß sich die Rauchgewohnheiten der männlichen Bevölkerung schneller als die der weiblichen ändern. Der Anteil amerikanischer Raucher nahm seit den fünfziger Jahren um 17 auf 35% ab. Im gleichen Zeitraum reduzierte sich die Fraktion der Raucherinnen nur um 3 Prozentpunkte auf 30%. In diesem Zusammenhang wird auch die Tatsache gesehen, daß der Lungenkrebs in den USA 1985 erstmals auch bei den Frauen an erster Stelle der tumorbedingten Todesursachen steht (91,93). Die Frage des Einflusses der Rauchgewohnheiten auf die Prognose bei bestehendem Bronchialcarcinom konnte anhand des eigenen Krankenguts so beantwortet werden, daß Rauchgewohnheiten keinen Einfluß auf die Prognose eines diagnostizierten Bronchialcarcinoms haben.

1.4. Operationsverfahren

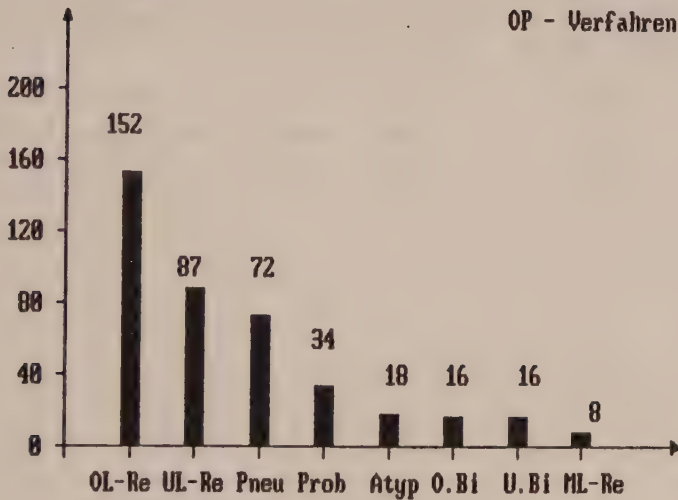
Tab.7 gibt eine Übersicht über die Anzahl der in den Jahren 1978-1985 durchgeführten operativen Behandlungen von Bronchialcarcinomen.



Tab. 7: Operative Behandlungen im Jahresvergleich

Mit dem Aufbau der thoraxchirurgischen Abteilung am Klinikum Großhadern stieg auch die Zahl der Eingriffe. In den letzten beiden Jahren des Erfassungszeitraums wurden die meisten Patienten operiert (104 bzw. 101).

Tab.8 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Operationsverfahren im Gesamtkollektiv.



Tab. 8: Häufigkeit der Operationsverfahren

(Re=Resektion, Pneu=Pneumonektomie, Prob=Probethorakotomie,
Atyp=atypische Resektion, O./U.Bi=obere/untere Bilobektomie)

Eine deutliche Spitzenposition innerhalb der verschiedenen Resektionsbehandlungen nimmt mit 152 Eingriffen (37.6%) die Oberlappenresektion ein. An zweiter Stelle rangiert die Unterlappenresektion, die 87 mal angewendet wurde (21.5%). Den 3. Platz nimmt mit 72 Fällen (17.8%) die Pneumonektomie ein.. 34 mal mußte ein Eingriff als Probethorakotomie beendet werden (8.4%).

Etwa gleichhäufig wurden atypische Resektionen und Bilobektomien durchgeführt. Die alleinige Mittellappenresektion stellt mit 8 Fällen (1.9%) eine Seltenheit dar. Ein Eingriff, der der Implantation radioaktiven Materials diente (SEEDS), wurde nicht in die Graphik aufgenommen. Deutlich wird die Anwendung der parenchymsparenden Lappenresektionen als Standardeingriff (insgesamt 257 Lappenresektionen = 61%), wobei sich in der Aufschlüsselung der bevorzugte Tumorsitz im Oberlappen widerspiegelt. Tab.9 differenziert die angewandten Operationstechniken innerhalb der Jahre des Erfassungszeitraums.

Jahr	OL	UL	Pneu	Prob	Atyp	OBilo	UBilo	ML
1978	1	2	1	2	0	1	1	0
1979	5	2	2	1	0	0	0	0
1980	15	7	1	4	4	0	3	0
1981	19	10	3	6	2	5	2	1
1982	20	9	3	2	0	1	2	3
1983	28	10	12	4	3	0	1	1
1984	32	22	26	7	6	5	4	1
1985	32	25	24	8	3	4	3	2
total	152	87	72	34	18	16	16	8

Tab. 9: Operationstechniken im Erfassungszeitraum
(Legende: s. Tab.8)

Der starke Zuwachs operativer Behandlungen des Bronchialcarcinoms insbesondere innerhalb der letzten drei Jahre des Erfassungszeitraums zeichnet sich bei fast allen angewendeten Verfahren ab. Uneinheitlich verhielt sich die Häufigkeit der Probethorakotomien.

1.5. Tumorlokalisation

Tab.10 gibt die Lokalisation der Tumoren unter Berücksichtigung von Lappen und Seite an.

Lappen	rechts	links	total
Oberlappen	124	112	236
Mittellappen	27	0	27
Unterlappen	75	59	134
total	226	171	397

Tab. 10: Tumorlokalisation

Ein Tumor fand sich im Carinabereich (Tracheateilresektion) und wurde keiner Seite zugeordnet. 6 mal konnten über die Lokalisation keine Angaben gemacht werden. Die meisten Tumoren sind mit 236 Fällen (59.4%) eindeutig im Oberlappen lokalisiert, wobei die rechte Seite leicht bevorzugt war (12 Fälle mehr). Insgesamt war die rechte Seite 55 mal mehr betroffen als die linke, was einem leichten prozentualen Übergewicht von 6.9% entspricht. Auch im Unterlappen war die rechte Seite häufiger betroffen als die linke, insgesamt 16 mal.

In 293 Fällen konnte die Lokalisation im Lappen und die Hilusnähe angegeben werden.

Lappen	zentral	peripher	total
Oberlappen	112	65	177
Mittellappen	16	6	22
Unterlappen	61	33	94
total	189	104	293

Tab. 11: Lokalisation und Hilusnähe

Mit 189 Fällen oder 64.5% lagen insgesamt 85 Fälle mehr im zentralen Bereich. Die Aufschlüsselung nach den betroffenen Lappen zeigt, daß zentral gelegene Tumoren in allen Lappen häufiger sind, wobei das Übergewicht für diese Lokalisation zwischen 63.2% (Oberlappen) und 72.7% (Mittellappen) schwankt. Auf der rechten Seite ist der zentrale Befall mit 67.5% etwas häufiger als auf der linken Seite.

1.6. TNM - Klassifikation

Bei 314 metastasenfrenen Patienten (Mo) konnte eine postoperative Klassifikation nach Tumorgröße und Lymphknotenbefall durchgeführt werden. Die Einteilung erfolgte nach der bis Ende 1986 gültigen TNM - Klassifikation der UICC. Da die Definitionen der Merkmale T123 und N12 der neuen und alten Klassifikation nahezu identisch sind, konnte diese Einteilung auch für die Klassifizierung in die seit dem 1.1.1987 gültigen Stadien verwendet werden, ohne daß mit unzulässigen Einordnungen gerechnet werden mußte. Die Differenzierung in die Stadien III a und b mußte allerdings unterbleiben, da Merkmale der N3 und T4 Kriterien nicht gesondert im Fragebogen registriert wurden. 25 Patienten, von denen 17 männlichen und 8 weiblichen Geschlechts waren, mußten postoperativ der Kategorie M1 und damit dem Stadium IV zugeordnet werden.

T N M	männl.	weibl.	total
T1NoMo	51	12	63
T1N1Mo	6	2	8
T1N2Mo	1	0	1
T2NoMo	82	17	99
T2N1Mo	51	7	58
T2N2Mo	20	5	25
T3NoMo	18	4	22
T3N1Mo	24	3	27
T3N2Mo	10	1	11
total	263	51	314

Tab. 12: TNM - Klassifikation und Geschlecht

Fast ein Drittel der Patienten (99 = 31.5%) konnten dem Stadium T2NoMo zugeordnet werden, was damit die größte Gruppe bildet. An zweiter Stelle steht mit 63 Patienten (20.1%) das Frühstadium T1NoMo. Die drittgrößte Gruppe bilden die 58 Fälle (18.5%) des Stadiums T2N1Mo. Die Spätstadien enthalten in etwa gleich viele Fälle. Nur ein Patient konnte dem T1N2Mo - Stadium zugeordnet werden. Der Anteil männlicher Carcinomträger innerhalb der TNM - Stadien liegt bis auf eine Ausnahme (T1N1Mo 75%) zwischen 80 und 90%.

1.7. Überlebensrate des Gesamtkollektivs

Zu insgesamt 366 Patienten konnten Aussagen über den Zustand (lebt/verstorben) und gegebenenfalls zur Überlebenszeit (in Monaten) gemacht werden, so daß anhand dieser Fälle eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Gesamtkollektiv erstellt werden konnte. 198 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Erfassung, die anderen waren bereits verstorben und gingen mit den entsprechenden Überlebenszeiten in die Berechnung ein.

ÜBERLEBENSATEN (KAPLAN-MEIER) NACH RESEKTIONSBEHANDLUNG DES BRONCHIALKARZINOMS 1978-1985

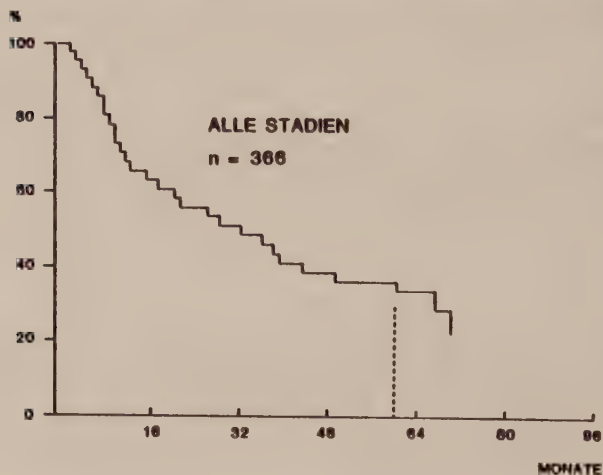


Abb. 2: Überlebensrate des Gesamtkollektivs

Die 5-Jahres-Überlebenszeit liegt im Gesamtkollektiv bei 32.5%. 55% der Operierten überlebten 2 Jahre und 67.5% waren nach einem Jahr am Leben.

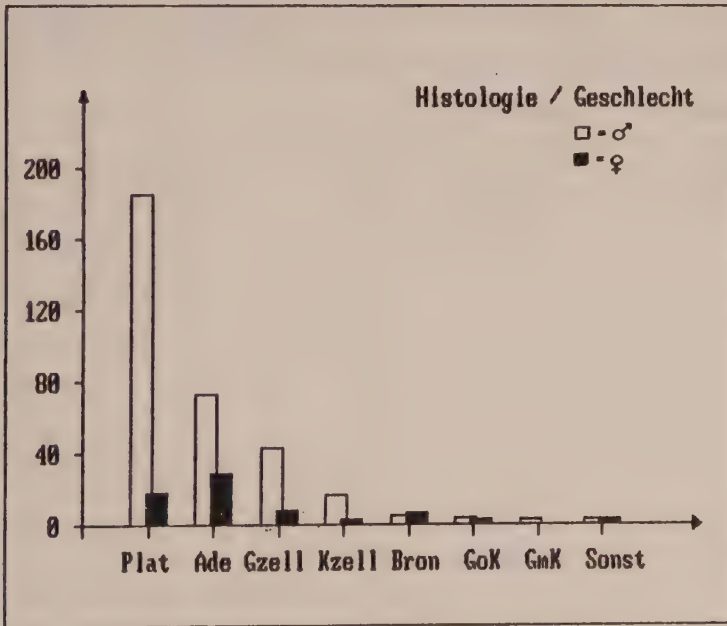
2. Nicht - Kleinzellige Bronchialcarcinome

2.1. Histologische Differenzierung

Für die Erfassung mit dem Fragebogen wurden folgende histologische Gruppen vorgegeben: Plattenepithelcarcinom, Adenocarcinom, bronchiolo-alveoläres Carcinom, groß- und kleinzelliges Carcinom, Carcinome mit gemischter Histologie, die kleinzellige Anteile enthielten oder nicht.

- Histologie und Geschlecht

Die folgende Tabelle zeigt die absolute Häufigkeit der angegebenen histologischen Typen nach Geschlechtern differenziert.



Tab. 13: Histologie und Geschlecht

(Plat=Plattenepithelcarcinom, Ade=Adenocarcinom, Gzell=großzelliges Carcinom, Kzell=Kleinzelliges Carcinom
Bron=Bronchioloalveoläres Ca, GoK/GmK=Gemischt ohne/mit kleinzelligem Anteil)

Mit 203 Fällen (50.2%) trat das Plattenepithelcarcinom absolut am häufigsten auf. 18 mal waren dabei Frauen betroffen, was 8.8.% dieser Klasse entspricht. Bei 102 Patienten (25.2%) wurde ein Adenocarcinom diagnostiziert. Der Anteil weiblicher Patienten liegt mit 29 Fällen (28.4%) höher als bei allen anderen histologischen Typen. An dritter Stelle steht das großzellige Carcinom, das 42 mal bei Männern und 7 mal bei Frauen auftrat. 18 Fälle eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms wurden operativ behandelt. Die anderen histologischen Typen fallen quantitativ nicht ins Gewicht. Bei 5 Patienten konnten keine Angaben zur Histologie gefunden werden. Die Histologie der Carcinome von 4 Patienten war so undifferenziert, daß sie unter der Rubrik "Sonstiges" in die Statistik aufgenommen werden mußten.

Zur weiteren Betrachtung, insbesondere der Prognose, erscheint die Bildung von drei Gruppen, dem Plattenepithelcarcinom, dem Adenocarcinom einschließlich des bronchiolo-alveolären Carcinoms und dem großzelligen Carcinom sinnvoll. In diesen drei Gruppen sind 365 Fälle oder 90.3% der Patienten zusammengefaßt. Wegen der besonderen Behandlungsbedürftigkeit bedarf das kleinzellige Carcinom einer gesonderten Betrachtung.

- Histologie und Altersverteilung

Alter (Jahre)	Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca
30-45	7	9	6
45-50	13	8	3
50-55	18	13	10
55-60	56	28	11
60-65	42	18	7
65-70	47	18	7
70-75	17	14	3
75-80	3	5	2
total	203	113	49

Tab. 14: Histologie und Altersverteilung

Insgesamt 365 Patienten wurden innerhalb der histologischen Gruppen den Altersklassen zugeteilt. Der Altersgipfel findet sich regelmäßig bei den 55-60jährigen, wobei zwischen 22.4 (großzellige Carcinome) und 27.6% (Plattenepithelcarcinome) der Patienten diesem Intervall angehören. Am zweitstärksten ist bei den Plattenepithelcarcinomen die Gruppe der 65-70jährigen mit 47 Fällen (23.1%) besetzt. Auf dem dritten Platz folgt bei diesem histologischen Typ die Klasse der 60-65jährigen. Bei den anderen Histologien sind die beiden letztgenannten Altersgruppen jeweils gleichgroß und liegen an zweiter und dritter (Adeno) bzw. dritter und vierter (großzellige) Stelle. Nur bei den großzelligen Carcinomen steht die Altersklasse vor dem Altersgipfel (50-55jährige) an zweiter Stelle.

- Histologie und Operationsverfahren

Die histologischen Gruppen wurden in Tab.15 den angewandten Operationsverfahren gegenübergestellt.

Operationsverfahren	Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca	total
Oberlappenresektion	71	53	19	143
Mittellappenresektion	2	4	1	7
Unterlappenresektion	43	26	12	81
Atyp. Resektion	4	7	2	13
Pneumonektomie	48	11	7	66
Obere Bilobektomie	10	5	0	15
Untere Bilobektomie	12	1	2	15
Probethorakotomie	12	7	6	25

Tab. 15: Histologie und Operationsverfahren

Wie im Gesamtkollektiv standen die Oberlappenresektion, Unterlappenresektion und Pneumonektomie an den ersten Stellen der operativen Behandlung des Adeno- und großzelligen Carcinoms. Prozentual machten diese Operationstechniken für das Adenocarcinom 46.5, 22.8 und 9.6% und für das großzellige Carcinom 38.8, 24.5 und 14.3% aus. Bei den Plattenepithelcarcinomen war mit 35.1% die Oberlappenresektion auch die häufigste Behandlungsmaßnahme. Die Pneumonektomie (23.7%) wurde bei diesem histologischen Typ allerdings häufiger als die Unterlappenresektion (21.3%) angewandt. Aus der Sicht der Operationstechniken wurden, wie zu erwarten, mit Abstand am meisten Plattenepithelcarcinome behandelt (55.3%), gefolgt vom Adenocarcinom (31.2%) und dem großzelligen Carcinom (13.5%). Bei den relativ selten durchgeführten atypischen und Mittellappen-Resektionen überwogen die Patienten mit einem Adenocarcinom.

- Histologie und Tumorlokalisation

Die unterschiedliche Lage der einzelnen Histologien zum Hilus macht Tab. 16 deutlich.

Lokalisation	Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca
zentral	117	32	24
peripher	36	45	13

Tab. 16: Histologie und Tumorlokalisation

Bei 267 Patienten konnte eine Histologie entsprechend den drei Gruppen gesichert und die Hilusnähe bestimmt werden. Wie im Gesamtkollektiv lagen die meisten Plattenepithel- und großzelligen Carcinome mit 76.5 bzw. 64.9% im zentralen Bereich. Bei den Adenocarcinomen überwog mit 58.4% allerdings die periphere Lokalisation. Auch im Gesamtvergleich ist dieser histologische Typ mit 45 Fällen (47.9%) am häufigsten im peripheren Bereich lokalisiert.

- Histologie und TNM-Stadien

In Tab. 17 wurden alle TNM-Stadien der metastasenfrenen Patienten (Mo) und die Gruppe derer, die nach postoperativer Einteilung Metastasen hatten (TxNxM1) mit den drei histologischen Haupttypen verglichen.

TNM - Stadium	Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca
T1NoMo	26	24	9
T1N1Mo	5	2	1
T1N2Mo	1	0	0
T2NoMo	53	32	9
T2N1Mo	37	9	6
T2N2Mo	13	7	3
T3NoMo	12	6	2
T3N1Mo	14	7	4
T3N2Mo	6	4	1
TxNxM1	8	9	4

Tab. 17: Histologie und TNM-Stadien

314 Patienten konnten bei gesicherter Histologie den angegebenen TNM - Stadien zugeordnet werden. Wie im Gesamtkollektiv stehen in den histologischen Gruppen die Stadien T2NoMo, T1NoMo und T2N1Mo an der Spitze der Fallhäufigkeit. In 23.08% der Fälle beim großzelligen Carcinom, 30.46% der Plattenepithelcarcinome und 32% der Adenocarcinome hatten die Patienten das Stadium T2NoMo. Zwischen 14.94% beim Plattenepithelcarcinom und 24% beim Adenocarcinom lag der Anteil derer, die im T1NoMo-Stadium erfaßt wurden. Ein Anteil von 9 (Adeno) bis 21.26% (Platte) fiel auf das T2N1Mo-Stadium. In allen Mo-Stadien überwog das Plattenepithelcarcinom. Unter den Patienten mit Metastasen (TxNxM1) standen sich 9 Fälle von Adenocarcinomen 8 Fällen mit Plattenepithelcarcinomen und 4 großzelligen Carcinomen gegenüber.

- Histologie und Stadien

Im Folgenden wird eine Übersicht über die Einteilung der Histologien in die seit dem 1.1.87 gültigen VICC-Stadien gegeben.

Stadium	Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca
I	79	56	18
II	42	11	7
III	46	24	10
IV	8	9	4

Tab. 18: Histologie und Stadien

314 Patienten konnten unter den angegebenen Gesichtspunkten bewertet werden. In allen histologischen Gruppen waren die Stadien quantitativ in absteigender Reihenfolge wie folgt besetzt: I, III, II, IV.

Aus der Sicht der Stadieneinteilung hat in unserem Patientengut das Adenocarcinom die beste Prognose. 56% der Patienten mit einem Adenocarcinom fanden sich im Stadium I und damit prozentual mehr als bei den anderen Histologien. Plattenepithel- und großzelliges Carcinom haben in den Stadien I und III prozentual gesehen fast gleichviele Fälle (45.14 und 46.15 bzw. 26.28 und 25.64%).

2.2. Histologie und Überlebensraten

- Überlebensraten der Nicht-Kleinzeller

Abb.3 zeigt die Kaplan - Meier - Überlebenskurven der Patienten mit Plattenepithel-, Adeno- und großzelligem Carcinom.

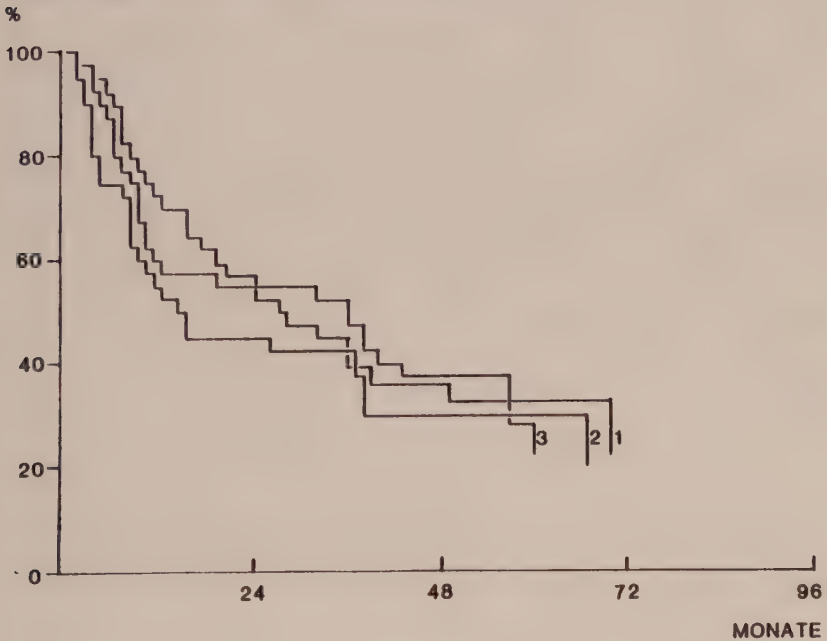


Abb. 3: Überlebensraten der Nicht-Kleinzeller
(1=Plattenepithelcarcinom, 2=Adenocarcinom, 3=Großzelliges Ca)

Die Patienten wurden wie folgt erfaßt:

Histologie	gestorben (periop.) lebend		total
Plattenep.ca.	86	(10) 109	195
Adenoca.	53	(2) 58	111
Großzelliges Ca.	27	(2) 20	47

Die Signifikanzberechnungen ergeben keinen vollständig unabhängigen Kurvenverlauf (P-Werte: Breslow=0.0694, Mantel=0.2757). Die Kurven zeigen, daß sich aus dem histologischen Tumortyp keine nennenswerten prognostischen Unterschiede ableiten lassen. Folgende 1 und 5-Jahres-Überlebensquoten (%) wurden berechnet:

Histologie	überlebenszeit	12	60	(Monate)
Plattenep.ca.		70	32.5	
Adenoca.		60	27.5	
Großzelliges Ca.		52.5	30	

Mit geringem Abstand hat damit das Plattenepithelcarcinom die beste Prognose. Das großzellige Carcinom hat innerhalb der ersten drei Jahre die schlechteste Prognose.

- überlebensraten von Plattenepithel- und Adenocarcinom in T₁N₀M₀ - Stadien

Bei zwei Frühstadien (T₁N₀M₀, T₂N₀M₀) und einem Spätstadium (T₃N_xM₀) wurde der Einfluß der Histologie (Plattenepithel- und Adenocarcinom) auf die Prognose untersucht.

Den K.M.-überlebenskurven liegen folgende Patientenzahlen zugrunde:

Kurve	lebend	verstorben	total
T1NoMo-Plat.ep.ca.	23	2	25
T1NoMo-Adenoca.	16	2	18
T2NoMo-Plat.ep.ca.	34	15	49
T2NoMo-Adenoca.	18	12	30
T3NxMo-Plat.ep.ca.	10	20	30
T3NxMo-Adenoca.	6	10	16

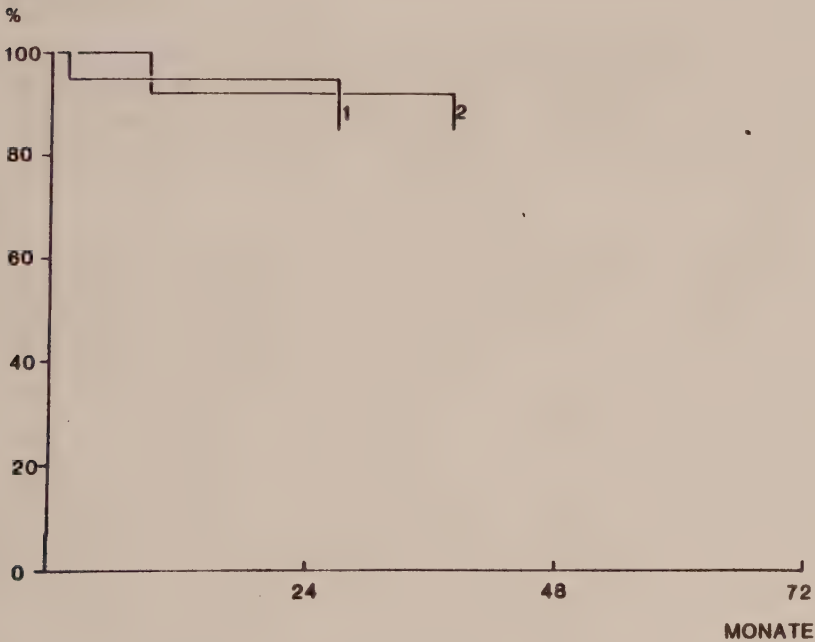


Abb. 4: Überlebensraten T1NoMo (1=Plattenep.ca., 2=Adenoca.)

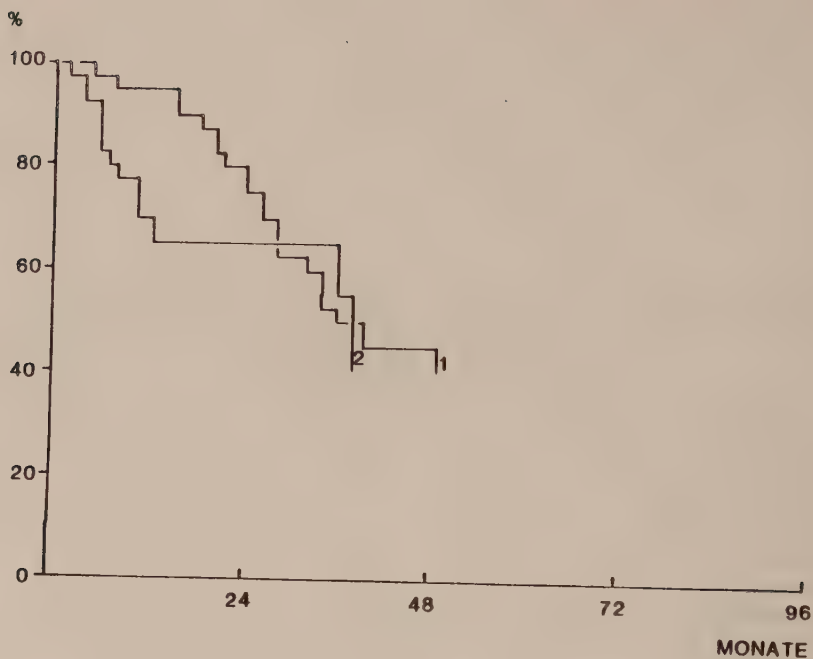
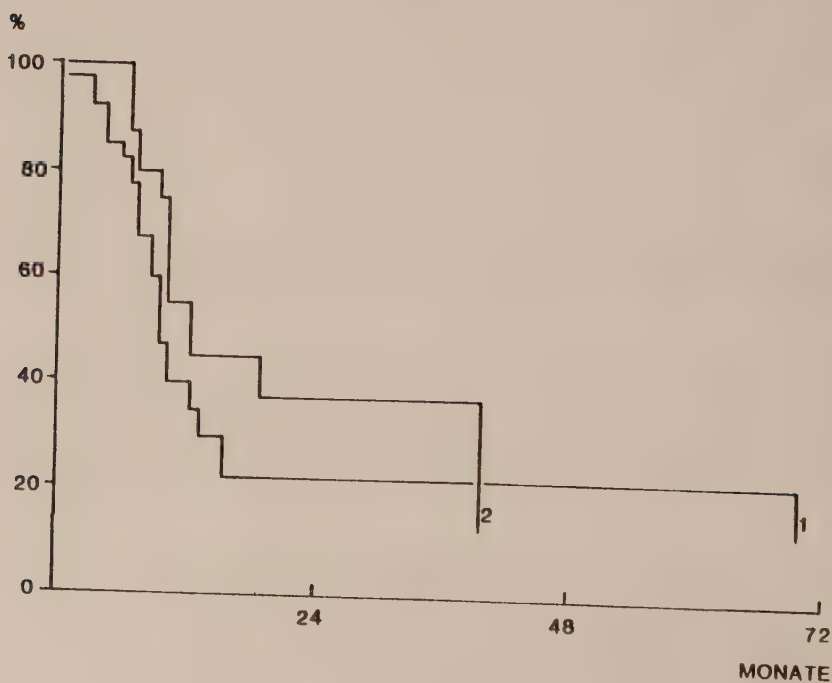


Abb. 5: Überlebensraten T2NOMO (1=Plattenep.ca, 2=Adenoca)



Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (%) für 6, 12 und 24 Monate lauten wie folgt:

Kurve	Überlebenszeit	6	12	24 (Monate)
T1NoMo-Plattenep.ca.		95	95	95
T1NoMo-Adenoca.		100	92.5	92.5
T2NoMo-Plattenep.ca.		97.5	95	80
T2NoMo-Adenoca.		82.5	70	65
T3NxMo-Plattenep.ca.		82.5	40	22.5
T3NxMo-Adenoca.		100	55	37.5

Grundsätzlich zeigt sich, daß wie zu erwarten die Prognose auch innerhalb der einzelnen Stadien nicht wesentlich von der Histologie abhängt. Im T2NoMo-Stadium hat das Adenocarcinom allerdings eine bis zu 25% schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit (nach 1 Jahr) als das Plattenepithelcarcinom. Die beste und schlechteste Prognose nach zwei Jahren haben jeweils Plattenepithelcarcinome und zwar im T1NoMo-Stadium (95%) und T3NxMo-Stadium (22.5%).

- Überlebensraten von Plattenepithel- und Adenocarcinom in UICC-Stadien

Sowohl die Patienten mit Plattenepithelcarcinom als auch die mit Adenocarcinom wurden in die vier Stadien der UICC - Klassifikation eingeteilt und wie folgt erfaßt:

Kurve	Stadium	gestorben	lebend	total
Plattenep. carcinom	I	17	57	74
	II	17	25	42
	III	28	16	44
	IV	8	0	8

Kurve	Stadium	gestorben	lebend	total
Adenocarcinom I	I	17	39	56
	II	7	3	10
	III	16	8	24
	IV	6	3	9

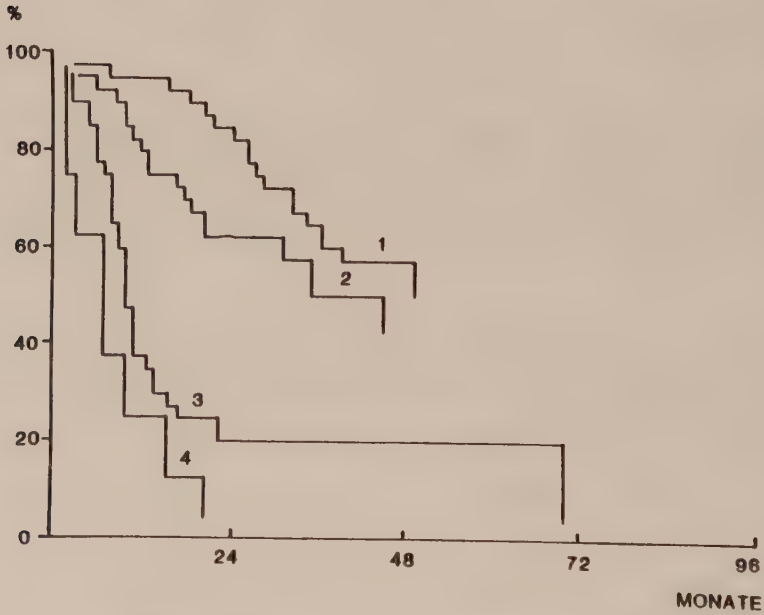


Abb. 7: Überlebensraten Plattenepithelcarcinom/UICC-Stadien

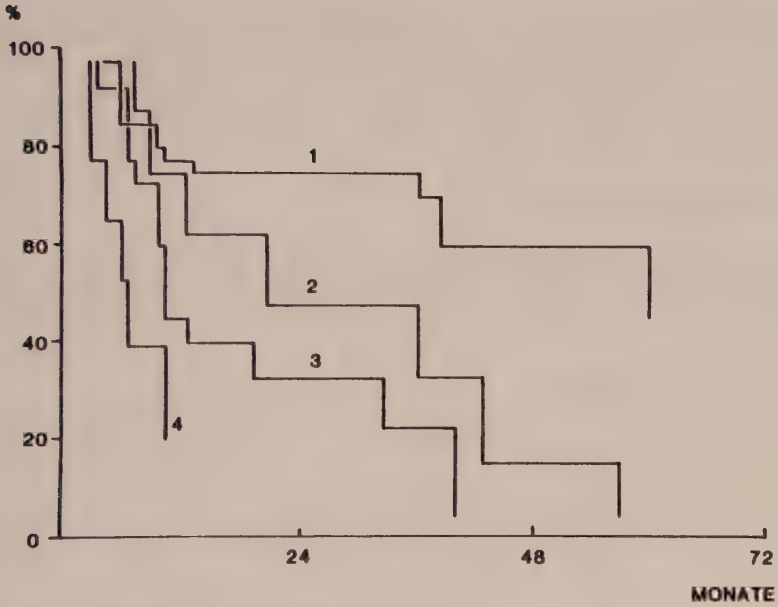


Abb. 8: Überlebensraten Adenocarcinom/UICC-Stadien

Folgende 1, 2 und 3-Jahres-Überlebensraten (%) konnten bestimmt werden:

Kurve	überlebenszeit	12	24	36	(Monate)
Plat. ep.ca.	Stadium I	95	85	65	
	II	80	62.5	50	
	III	37.5	20	20	
	IV	25			
Adeno-ca.	Stadium I	77.5	75	75	
	II	75	47.5	47.5	
	III	45	22.5		

Von den Patienten mit Adenocarcinom des Stadiums IV waren nach 6 Monaten noch 52.5% am Leben. Wie zu erwarten, nimmt bei beiden Histologien mit steigendem Stadium die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich ab. Ein signifikanter Unterschied der Prognose, der sich aus der Histologie ergeben würde, konnte nicht ausgemacht werden. Meist hat das Plattenepithelcarcinom die etwas bessere Prognose. Im Stadium III und in der 3-Jahres-Überlebenszeit des Stadiums I sind die Werte des Adenocarcinoms günstiger.

2.3. Stadieneinteilung nach der UICC

Anhand der TNM - Klassifikation wurden die Patienten in die vier seit dem 1.1.87 gültigen Stadien der UICC eingeteilt. Da zum Zeitpunkt der Erhebung N3 und T4 Stadien noch nicht berücksichtigt wurden, konnte das Stadium III nicht in a und b unterteilt werden.

2.3.1. Stadien und Geschlecht

Tab.19 gibt die Patientenzahlen der Stadien in der Geschlechtsdifferenzierung an.

Stadium	männlich	weiblich	total
I	133	29	162
II	57	9	66
III	74	13	87
IV	17	8	25

Tab. 19: Stadien und Geschlecht

340 Patienten konnten anhand eindeutiger Aussagen zur TNM - Klassifikation den Stadien zugeordnet werden. Auf das prognostisch günstige Stadium I entfielen 162 oder 47.6% der Patienten. Auf die Stadien III und II kamen 25.6 bzw. 19.4% der Operierten. 7.4% des Patientenkollektivs hatten bereits Metastasen (Stadium IV). In den metastasenfreen Stadien lag der Anteil der Männer zwischen 82.04 (I) und 86.4% (II). 68% der Patienten des Stadiums IV waren männlichen Geschlechts.

2.3.2. Stadien und Symptomatik

Der Frage, ob unterschiedlich weit fortgeschrittene Tumorerkrankungen, verschiedene Symptomatiken zeigen wird in Tab.20 nachgegangen.

Symptome	Stadium	I	II	III	IV
Husten		60	20	34	9
Auswurf		46	17	25	3
Hämoptoe		18	10	19	2
Thoraxschmerz		12	9	13	6
Dyspnoe		16	4	9	2
Gewichtsverlust		15	5	7	2
Heiserkeit		1	1	3	1
Sonstiges		27	17	12	0

total		195	83	122	25

Tab. 20: Stadien und Symptomatik

In den Stadien I - III standen unter den näher benannten Symptomen Husten, Auswurf und Hämoptoe im Vordergrund. 36% der Patienten des Stadiums IV litten unter Husten und 24% gaben Thoraxschmerzen als zweithäufigste Begleitsymptomatik an. Relativiert man die Anzahl der angegebenen Einzelsymptomatiken anhand der Patientenzahlen der Stadien, so ergibt sich, daß die Zahl der angegebenen Symptome pro Patient in den Stadien I - III nur geringfügig zunimmt (1.2 - 1.4). Im Stadium IV hat dieser Parameter sogar seinen niedrigsten Wert (1), so daß grundsätzlich vom Ausprägungsgrad der Symptomatik nicht auf den Ausbreitungsgrad des Tumorgeschehens geschlossen werden kann.

2.3.3. Stadien und Diagnosestellung

Inwieweit Symptomatik, Röntgenreihenuntersuchung (RRU) oder der klinische Befund für die Diagnosestellung innerhalb der Stadien verantwortlich waren, beschreibt Tab.21.

Stadium	Symptomatik	RRU	Klin. Befund
I	69	31	51
II	32	9	20
III	46	9	22
IV	9	2	13

Tab. 21: Stadien und Symptomatik

Relativiert man die absoluten Zahlen anhand der Größe der einzelnen Stadien, so nimmt die Diagnosestellung durch die Symptomatik prozentual über die Stadien I - III von 45.7 auf 59.7% zu, die Diagnose anhand des klinischen Befunds leicht ab (33.8% Stad.I, 28.6% Stad.III).

Insgesamt wurden die meisten Fälle (156=49.8%) über die Symptomatik erkannt, die wenigsten (51=16.3%) durch die RRU. Für die übrigen Patienten (106=33.9%) ergaben sich die ersten Hinweise aus dem klinischen Befund.

60.81% aller RRU's betrafen Diagnosestellungen im Stadium I, wodurch die Bedeutung der RRU für die Frühdiagnostik kleiner, asymptomatischer Tumoren deutlich wird.

2.3.4. Stadien und Altersverteilung

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation innerhalb der Stadien gibt Tab.22 wieder.

Alter (Jahre)	Stadium	I	II	III	IV
30-45		10	4	3	4
-50		7	8	8	2
-55		13	10	13	3
-60		41	14	23	5
-65		35	8	19	5
-70		33	13	16	2
-75		19	4	4	3
-80		4	5	1	1

Tab. 22: Stadien und Altersverteilung

Wie im Gesamtkollektiv lag auch in den einzelnen Stadien der Altersgipfel zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Der Anteil dieser Altersklasse am jeweiligen Stadium betrug zwischen 20 (IV) und 26.4% (III). Uneinheitlich waren die zweit- und drittgrößten Altersklassen in den Stadien verteilt. Während im Stadium I, wie in der Gesamtverteilung, im weiteren die 6. und 5. Altersklasse am stärksten besetzt waren, wurden in den anderen Stadien relativ mehr jüngere Patienten operiert.

2.3.5. Stadien und Operationsverfahren

Welche Operationsverfahren in den einzelnen Stadien zur Anwendung kamen, zeigt Tab.23.

Operationsverfahren	Stadium I	II	III	IV
Oberlappenresektion	74	22	40	7
Mittellappenresektion	5	1	1	0
Unterlappenresektion	48	17	13	5
Atypische Resektion	8	0	1	1
Pneumonektomie	12	16	21	4
Obere Bilobektomie	7	5	4	0
Untere Bilobektomie	6	5	1	1
Probethorakotomie	1	0	6	7

Tab. 23: Stadien und Operationsverfahren

Wie im Gesamtdurchschnitt waren in den Stadien I und II in absteigender Reihenfolge die Ober- und Unterlappenresektion und die Pneumonektomie die am häufigsten angewandten Operationsverfahren. Mit 24% lag der Anteil der Pneumonektomien in den Stadien II und III deutlich über dem des Stadiums I (7.4%). Bedingt durch die notwendige Radikalität des Operationsverfahrens, wurden im Stadium III mehr Pneumonektomien als Unterlappenresektionen (14.9%) durchgeführt. Im Stadium IV war die Zahl der Oberlappenresektionen ebenso hoch wie die der Eingriffe, die als Probethorakotomie beendet werden mußten (7). Unterlappenresektionen und Pneumonektomien wurden ebenfalls fast gleich oft durchgeführt (5 bzw.4).

2.3.6. Überlebensraten nach UICC-Stadien

Für die Überlebenskurven nach UICC-Stadien wurden folgende Patienten erfaßt:

Stadium	verstorben (periop.) lebend		total
I	42	(4) 108	150
II	30	(2) 32	62
III	49	(4) 30	79
IV	19	(2) 3	22

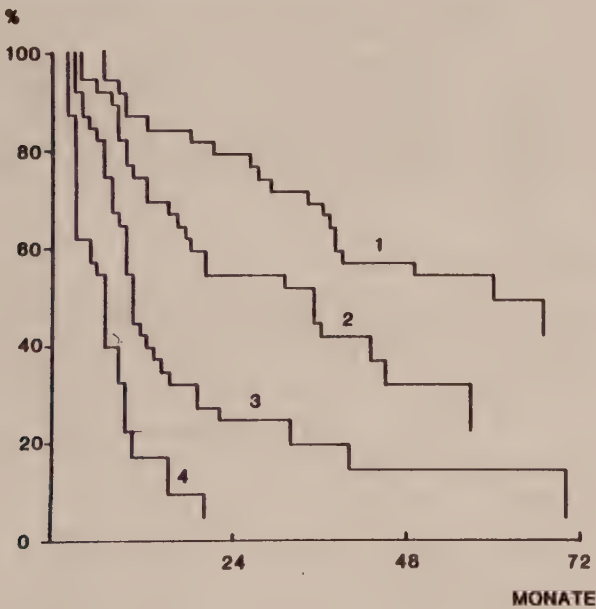


Abb. 9: Überlebenskurven nach UICC - Stadien

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten(%) nach 1, 2, 4 und 5 Jahren gibt Tab.24 wieder.

Stadium	Überlebenszeit	12	24	36	60 (Monate)
I		87.5	80	57.5	55
II		75	55	32.5	
III		42.5	25	15	15
IV		17.5			

Tab. 24: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach UICC - Stadien

Die Prognose wird bei signifikant unabhängigem Kurvenverlauf (P-Werte: Breslow und Mantel=0) mit steigendem Stadium schlechter. Im Folgenden wird untersucht werden, ob sich die Prognosen der einzelnen TNM - Stadien des Stadiums I unterscheiden. Deutlichen Einfluß auf die Prognose haben sicherlich auch der mediastinale LK-Befall (N2) und die Tumorausdehnung, insbesondere wenn schon benachbarte Strukturen betroffen sind (T3). Dementsprechend wird die Prognose auch noch unter dem Gesichtspunkt unterschiedlichen Lymphknotenbefalls (No, N1, N2) und bei den Spätstadien (T3NxMo) betrachtet werden.

2.3.7. Überlebensraten bei AJC - Stadien

Im Folgenden sollen zum Vergleich die Überlebensraten gezeigt werden, die sich aus der Stadieneinteilung nach dem AJC ergeben. Die Patienten wurden dazu wie folgt erfaßt:

Stadium	lebt	verstorben	total
I	120	43	163
II	26	30	56
III	35	72	107

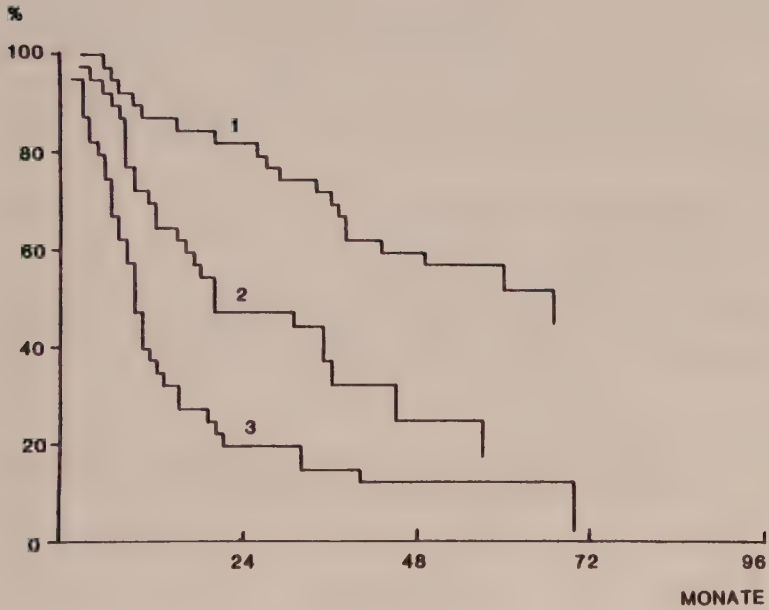


Abb. 10: Überlebensraten nach AJC - Stadien

Nach 1, 2 und 5 Jahren ergeben sich folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten(%):

Stadium	Überlebenszeit	12	24	60 (Monate)
I		87.5	82.5	57.5
II		70	47.5	
III		37.5	20	12.5

Ebenfalls signifikant unabhängig voneinander (P-Werte: Breslow und Mantel=0) fallen die Kurven in höheren Stadien in der überlebenswahrscheinlichkeit ab.

Ein Vergleich mit den UICC - Stadien zeigt identische Überlebensraten für das Stadium I. Die Zuteilung der 8 Patienten des T1N1Mo - Stadiums in das Stadium I der AJC - Klassifikation führte zu einer leichten Verschlechterung im Stadium II gegenüber dem gleichen Stadium nach der UICC - Klassifikation. Die Prognose des Stadiums III (AJC) liegt erwartungsgemäß zwischen denen der Stadien III und IV, die die UICC unterscheidet.

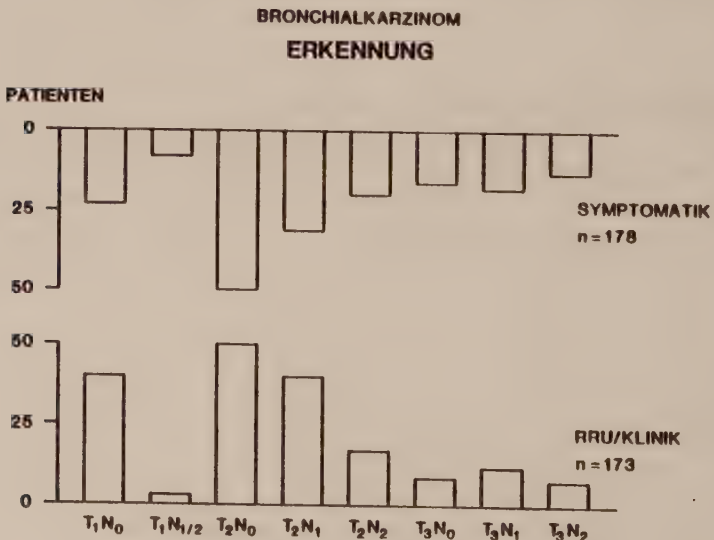
2.4. Überlebensraten bei TNM-Stadien

2.4.1. Überlebensraten bei Frühstadien

Als Frühstadien wurden die Stadien T1NoMo, T2NoMo und im Sinne der AJC - Klassifikation das Stadium II (T2N1Mo) untersucht. Die acht Patienten des T1N1Mo - Stadiums eigneten sich nicht für eine Bestimmung der überlebenswahrscheinlichkeit durch eine Kaplan - Meier - Kurve.

- TNM-Stadien und Erkennung

Abb.11 stellt den durch die Symptomatik erkannten Bronchialcarcinomen, die zufällig entdeckten in Abhängigkeit vom TNM - Stadium gegenüber.



Insgesamt überwiegen innerhalb der Frühstadien die zufällig entdeckten Fälle leicht. Im Stadium T1NoNo wird dieser Unterschied allerdings besonders deutlich, was die Bedeutung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen unterstreicht.

Die Patienten konnten zur Bestimmung der K.M. - Überlebenskurven wie folgt erfaßt werden:

Stadium	lebt	verstorben (perlopi.)		total
T1NoNo	52	7	(1)	59
T2NoNo	56	35	(3)	91
T2N1No	25	29	(2)	54

Folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten (%) wurden festgestellt:

Stadium	Überlebenszeit	12	24	48	60 (Monate)
T1NoNo		95	95	85	85
T2NoNo		80	60	40	
T2N1No		70	47.5	25	

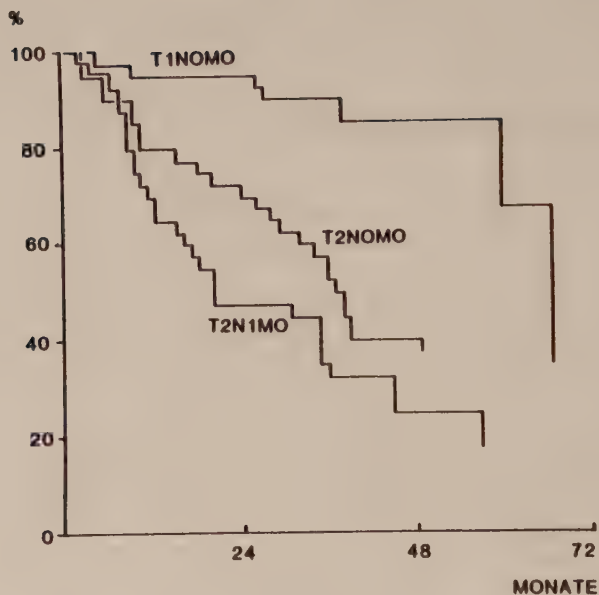


Abb. 12: Überlebenskurven bei Frühstadien

Die signifikant unabhängig voneinander verlaufenden Kurven (P-Werte: Breslow und Mantel=0) zeigen, daß das Stadium I (UICC) TNM - Klassen sehr unterschiedlicher Prognose enthält (T1NoMo, T2NoMo). Während im Stadium T1NoMo eine äußerst günstige Prognose mit einer 5-Jahres-überlebenswahrscheinlichkeit von 85% besteht, liegt die Kurve des T2NoMo - Stadiums bereits nach 4 Jahren 45%-Punkte niedriger.

Die Bedeutung des regionären Lymphknotenbefalls wird im Vergleich der Kurven der T2NoMo und T2N1Mo - Stadien deutlich. Der regionäre Lymphknoten-Befall senkt bei gleicher Tumorgröße die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr um 10 und nach 4 Jahren um 15%.

2.4.2. Überlebensraten bei Spätstadien

Abb.11 zeigt in Bezug auf die Spätstadien, daß hier symptomatische und zufällige Tumorerkenkung fast gleichverteilt sind. Im Sinne einer Aussage über die Prognose der Spätstadien wurden die T3NxMo - Stadien untersucht. Der Einfluß des unterschiedlichen Lymphknoten - Befalls auf die Prognose ist Gegenstand des nächsten Kapitels. Für den Vergleich konnten folgende Patientenzahlen herangezogen werden:

Stadium	lebend	verstorben (periop.)	total
T3NoMo	11	10 (1)	21
T3N1Mo	6	19 (1)	25
T3N2Mo	3	6 (1)	9

Die Überlebensquoten (%) lauten wie folgt:

Stadium	überlebenszeit	6	12	24 (Monate)
T3NoMo		80	50	
T3N1Mo		92.5	47.5	20
T3N2Mo		77.5		

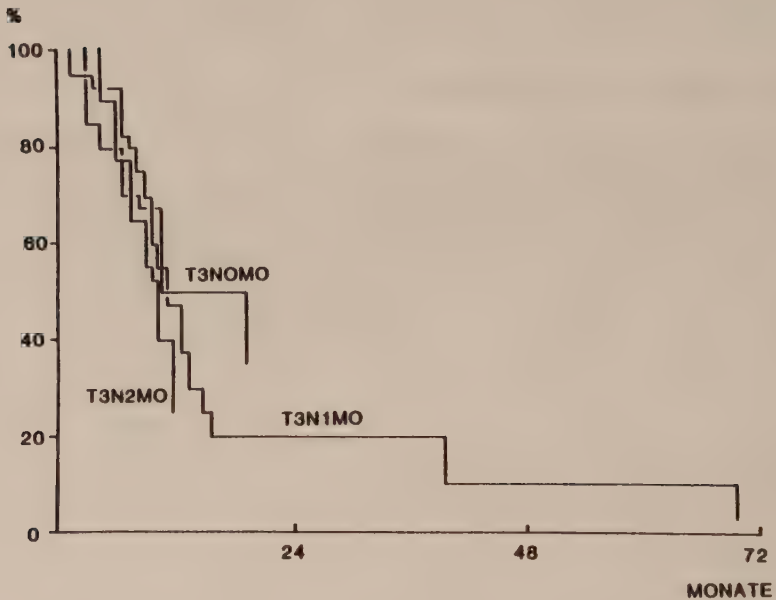


Abb. 13: Überlebenskurven bei Spätstadien

Neben der Tatsache, daß in Spätstadien keine befriedigenden Therapieergebnisse mehr erzielt werden können, wird deutlich, daß in diesen fortgeschrittenen Tumorstadien (T3) der regionäre und mediastinale Lymphknoten - Befall die Prognose kaum beeinflußt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Kurven nicht signifikant unabhängig voneinander verlaufen (P-Werte: Breslow=0.9092, Mantel=0.7418).

2.5. Lymphknoten - Befall

2.5.1. Lymphknoten - Befall und Histologie

Die folgende Tabelle vergleicht den unterschiedlichen Lymphknoten - Befall mit der Histologie.

Histologie	N0	N1	N2
Plattenep.ca.	97	67	33
Adenoca.	67	22	17
Großzelliges Ca.	23	12	12

Tab. 25: Lymphknoten - Befall und Histologie

In unserem Patientengut waren beim großzelligen Carcinom am häufigsten Lymphknoten befallen. Bei 49% dieser Patientengruppe waren alle Lymphknoten tumorfrei, während bei jeweils 25.5% die regionären oder mediastinalen Lymphknoten infiltriert waren.

Beim Adenocarcinom konnten in 63.2% der Fälle unauffällige Lymphknoten und bei 16% mediastinale Lymphknoten Metastasen festgestellt werden. Etwa die Hälfte der Patienten (49.2%) mit einem Plattenepithelcarcinom hatten tumorfreie Lymphknoten, bei 16.8% waren bereits mediastinale Lymphknoten befallen.

2.5.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Im Folgenden wurde die Prognose in Abhängigkeit vom Ausmaß des LK - Befalls (N0, N1, N2) untersucht, wobei Tumorgroße (T) und Metastasen (M) unberücksichtigt blieben.

Folgende Patientenzahlen standen zur Verfügung:

Stadium	lebend	verstorben	total
TxNoMx	128	57	185
TxN1Mx	41	61	102
TxN2Mx	18	43	61

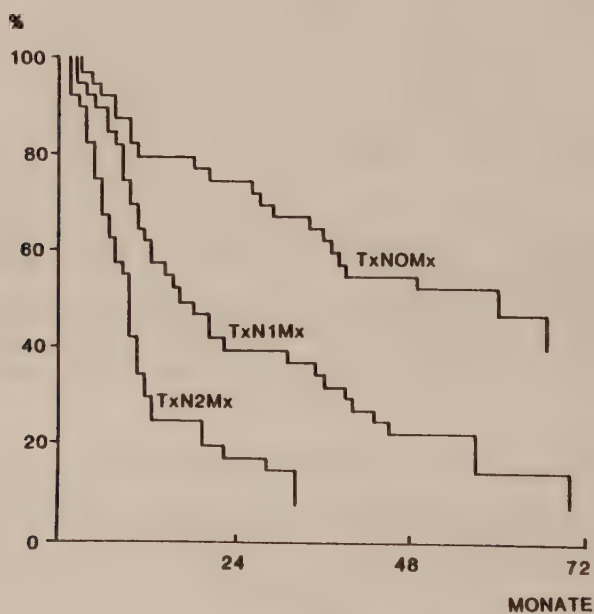


Abb. 14: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Es lassen sich folgende Überlebensquoten (%) ableiten:

Stadium	Überlebenszeit	12	24	60 (Monate)
TxNoMx		80	75	52.5
TxN1Mx		62.5	40	15
TxN2Mx		30	17.5	

Die Kurven fallen signifikant unabhängig voneinander (P-Werte: Breslow und Mantel=0) mit zunehmendem Lymphknoten - Befall stärker ab. Durch den regionären Lymphknoten - Befall (N1) sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Stadien, bei denen die Lymphknoten nicht betroffen sind (No) insgesamt um 43.9% ab. Sind auch mediastinale Lymphknoten in Mitleidenschaft gezogen (N2) fällt die Überlebensrate gemessen am N1 - Stadium um 53.6% und im Vergleich zum No - Stadium um 69.4%.

2.5.3. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall bei identischen T-Stadien

Untersucht man die Prognose für unterschiedlichen Lymphknotenbefall bei identischen T-Stadien, so zeigt sich, daß bei Spätstadien (T3) der unterschiedliche Lymphknotenbefall kaum einen Einfluß auf die Prognose hat (s. Abb.13). Die Patienten des T1-Stadiums konnten wegen mangelnder Fallzahl innerhalb der nach Lymphknotenbefall differenzierten Gruppen nicht durch Kaplan-Meier Überlebenskurven dargestellt werden (T1N1M0=8 Pat., T1N2M0=1 Pat.). Für die Patienten des T2-Stadiums zeigt Abbildung 14a den Einfluß des Lymphknotenbefalls auf die Überlebenszeit.

Folgende Patientenzahlen standen zur Verfügung:

Stadium	lebend	verstorben (periop.)	total
T2N0M0	59	35 (3)	94
T2N1M0	26	30 (2)	56
T2N2M0	8	15 (1)	23

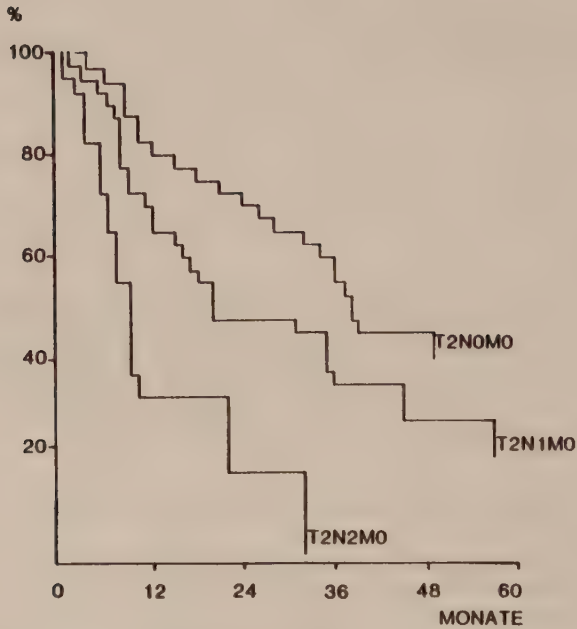


Abb. 14a: Überlebensraten in T2-Stadien

Es ließen sich folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten (%) ableiten:

Stadium	Überlebenszeit	12	24	36	48 (Monate)
T2N0M0		82.5	72.5	60	45
T2N1M0		70	47.5	35	25
T2N2M0		30	15		

Die Kurven verlaufen in signifikanter Unabhängigkeit voneinander. Die P-Werte betragen in den Tests nach Breslow und Mantel gleichermaßen 0.0. Der regionale Lymphknotenbefall (N1) senkt im T2-Stadium bei unserem Krankengut die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit um 25%, der mediastinale um 57.5%, gemessen an einer 2-Jahresrate des T2N0M0-Stadiums von 72.5%. Nach vier Jahren liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit des T2N1M0-Stadiums (25%) zwanzig Prozentpunkte unter der des T2N0M0-Stadiums (45%). Relativiert man diese Zahlen, so liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit im T2N1M0-Stadium nach 2 Jahren bei 65.5% von derjenigen, die sich für Patienten gleichen T-Stadiums aber mit tumorfreien Lymphknoten ergibt. Im T2N2M0-Stadium liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit entsprechend bei 20.7% derer des T2N0M0-Stadiums.

2.6. Probethorakotomien und erweiterte Resektionen

Im folgenden Kapitel sollen die durchgeführten Probethorakotomien mit den erweiterten Resektionen verglichen werden. Untersucht werden dabei die Zahl der Eingriffe pro Jahr, die Altersklassen der Patienten, die TNM - Stadien und die Histologie. Die prognostischen Aussichten werden anhand von K.M. - Überlebenskurven verglichen.

Zunächst soll besonderes Augenmerk auf Art und Häufigkeit der diagnostischen Verfahren bei Probethorakotomierten gelegt werden. Zur Beantwortung der Frage, warum 34 Eingriffe als Probethorakotomie beendet werden mußten, wurden die Patienten in 4 Kategorien eingeteilt:

Gruppe 1: 6 Patienten, bei denen sich intraoperativ ein kleinzelliger Tumor zeigte, der zudem oft weit fortgeschritten war.

Gruppe 2: 6 Patienten, bei denen aufgrund cardio-pulmonaler Insuffizienz die geforderte radikale Operation nicht durchgeführt werden konnte.

Gruppe 3: 5 Patienten, die aufgrund infiltrativen Wachstums des Tumors in die Thoraxwand inoperabel waren.

Gruppe 4: 16 Patienten, deren Carcinom soweit in das Mediastinum infiltrierte, daß die Operation als Probethorakotomie abgebrochen werden mußte.

- Präoperative Diagnostik bei Probethorakotomierten

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Zahl und Art der durchgeführten Diagnostik und deren Ergebnissen bei den 34 probethorakotomierten Patienten.

Pat.Nr.	Spt	Brlav	Bürste	PE	Pkt	FNP	LKMS	So
12		+		-			-	
26				+				
31	-	-	-	-				+
38				-				
39				+			+	
45				-		-	-	
57				+	-		+	
80	-			-	-			
139		-		-			-	
143		-	-	+		+	-	
162		-				+-		
165				-			+	
168				+				
174	-			-				
202				-		+		
211		-		-		+	-	
221				+				+
225				-				+-
255	-	-	-	+		+-		
274		+		+				
278				+-		+-		
284	-	-		-	-			
297			-	-				
319				+			+	
326	+			-		+		+
335		-	-	-		-		
336		-	-	+		+		-
352		+-	+-	-				
366				+				
376	-		+	+			+	
390	+			+				
413				-			-	
424				+			-	
428						+		

Tab. 40: Diagnostik bei Probethorakotomierten

Legende: +/- = positives/negatives Untersuchungsergebnis

Spt = Sputumcytologie	Pkt = transcutane Punktion
Brlav = Bronchiallavage	FNP = Feinnadelpunktion
Bürste = Bürstenbiopsie	LKMS = LK bei Mediastinoskopie
PE = Probeexcision bei Bronchoskopie	So = Sonstiges

An allen Patienten wurden insgesamt 91 Untersuchungen zur Diagnostik durchgeführt (entsprechend im Mittel 2.7 pro Patient). 52 mal war das Ergebnis negativ (57.1%), 33 mal positiv (36.3%) und in 6 Fällen konnte keine eindeutige Aussage gemacht werden. Im Minimum wurde eine, im Maximum 5 verschiedene diagnostische Verfahren pro Patient angewandt. Der relativ hohe Prozentsatz an Untersuchungen, die bei Tumorverdacht die Diagnose nicht erhärten konnten, zeigt die Schwierigkeit der präoperativen Diagnostik in diesem Kollektiv. In 16 Fällen mußte über eine diagnostische Probethorakotomie die histologische Sicherung erfolgen.

Am häufigsten wurde die bronchoskopische Probeexcision als routinemäßige diagnostische Untersuchung durchgeführt (32 Patienten=94.1%). Bei fast ausschließlich zentralem Sitz der Tumoren (28 Patienten) war das Ergebnis der Probeexcision 14 mal positiv (43.8%). Mit 17 negativen und einer Untersuchung mit fraglichem Ergebnis ist die bronchoskopische Probeexcision das zweiterfolgreichste präoperative diagnostische Verfahren bei diesen probethorakotomierten Carcinompatienten.

6 mal erbrachte die Feinnadelpunktion ein positives Ergebnis. 2 Punktionen verliefen negativ und bei 3 Untersuchungen konnte keine eindeutige Aussage gemacht werden. Damit hatte die Feinnadelpunktion prozentual am meisten positive Ergebnisse (54.5%). Mit 12 Untersuchungen wurde fast gleich oft eine Bronchiallavage durchgeführt. Allerdings konnte hierbei nur zweimal eine eindeutig positive Cytologie gewonnen werden (16.6%). Auch die Untersuchung des Sputums erbrachte nur in 2 von 8 Fällen (25%) eine cytologische Sicherung. Bei 14 Patienten (zweithäufigstes Untersuchungsverfahren) wurden mediastinoskopisch Lymphknoten untersucht. Bei 5 Patienten waren die mediastinalen Lymphknoten befallen (35.7%). In 9 Fällen hatte die Mediastinoskopie ein negatives Untersuchungsergebnis, wobei die Probethorakotomie zeigte, daß zweimal eine falsch negative Beurteilung vorlag. Anhand dieser Zahlen liegt die Sensitivität der Mediastinoskopie bei Probethorakotomierten bei 77.77%. Die Bürstencytologie und transbronchiale Punktion trugen in diesem Patientenkollektiv wenig zur cytologischen bzw. histologischen Diagnosesicherung bei. Nur einer von acht bzw. keiner der drei Fälle führten zu einem positiven Ergebnis.

2.6.1. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - Eingriffe pro Jahr

Abb. 15 gibt einen Überblick über die Zahl der im Erfassungszeitraum pro Jahr durchgeführten Eingriffe.

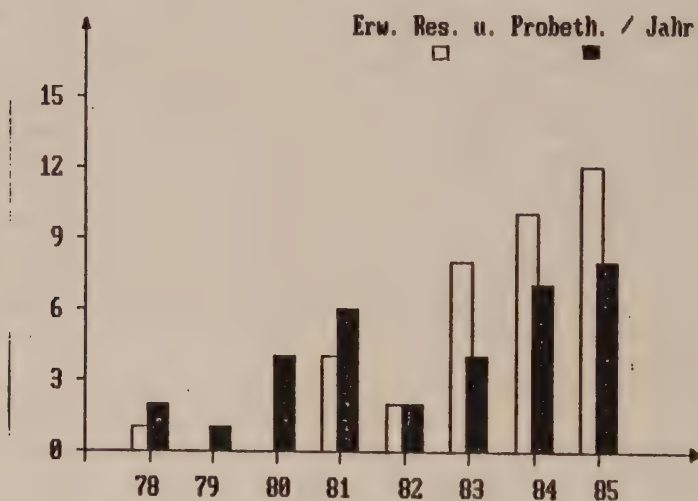


Abb. 15: Erweiterte Resektionen/Probethorakotomien Eingriffe pro Jahr

Insgesamt wurden 34 Probethorakotomien (8.4%) und 37 erweiterte Resektionen (9.2%) durchgeführt. Letztere setzen sich aus 14 erweiterten Pneumonektomien, sowie 15 Oberlappen-, 7 Unterlappen- und einer Mittellappenresektion zusammen. In den letzten vier Jahren des Erfassungszeitraums erfuhren beide Operationstechniken einen stetigen Zuwachs, wobei stets mehr oder gleichviele (1982) erweiterte Resektionen durchgeführt wurden. Diese Entwicklung entspricht für die Jahre 1982 - 84 dem Verlauf des gesamten Operationsaufkommens.

2.6.2. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - Alter bei Operation

Abb. 16 gibt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation für erweiterte Resektionen und Probethorakotomien wieder.

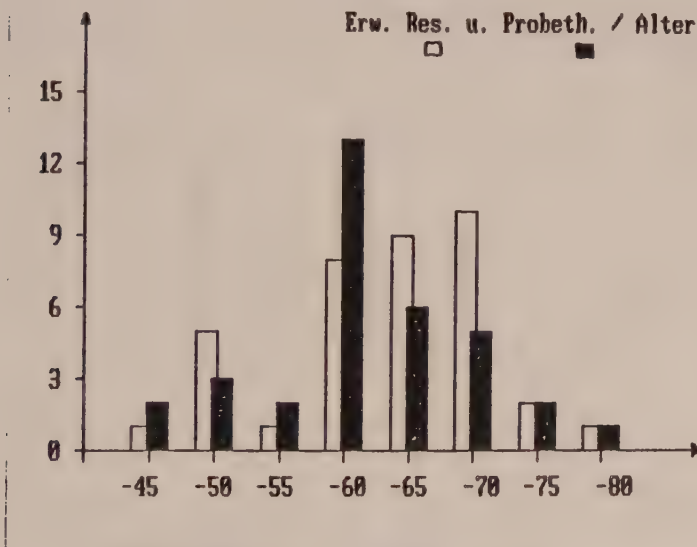


Abb. 16: Erweiterte Resektionen/Probethorakotomien - Alter bei Op

Während bei den Probethorakotomien, wie im Gesamtkollektiv ein deutlicher Altersgipfel bei den 55-60jährigen (13 Patienten = 38%) und abnehmende Patientenzahlen in den höheren Altersklassen zu finden sind, wurden deutlich mehr ältere Carcinomträger einer erweiterten Resektion unterzogen. Der Altersgipfel liegt hier bei den 65-70jährigen mit 10 Patienten = 27%. Die Altersklassen zwischen 55 und 70 Jahren sind bei den erweiterten Resektionen, im Gegensatz zu den Probethorakotomien mit stetig steigenden Patientenzahlen besetzt.

2.7.3. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - TNM-Klassifikation

Soweit möglich wurden die Patienten nach Tumorgroße und Lymphknotenmetastasierung eingeteilt (TNMx). Die Tabelle stützt sich dabei auf Aussagen der histologisch-pathologischen Untersuchung. Diese TNM-Klassifikation mußte postoperativ manchmal noch korrigiert werden. Trotz geringer Fallzahl wird deutlich, daß bei beiden Operationsverfahren meist weit fortgeschrittene Fälle zur Behandlung kamen. Bei den erweiterten Resektionen fand sich oft ein ausgedehntes Tumorstadium, das bei den Probethorakotomien zudem meist mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen kombiniert war.

TNMx - Stadium	Erweiterte Resektionen	Probethorakotomien
T1N01 I	0	0
T2N0	6	1
T2N1 II	5	0
T1N2	0	1
T2N2	1	6
T3N0 III	9	0
T3N1	8	5
T3N2	5	11

Tab. 26: Erweiterte Resektionen/Probethorakotomien - TNM - Stadien

2.6.4. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - Histologie

Wie im Gesamtkollektiv steht das Plattenepithelcarcinom bei beiden Operationsverfahren an der Spitze. Prozentual gesehen waren bei den erweiterten Resektionen allerdings 59.5% aller Fälle Plattenepithelcarcinome, bei den Probethorakotomien nur 35.3%. Das Adeno- und großzellige Carcinom verhalten sich ähnlich der Gesamtverteilung. Der relativ hohe Anteil kleinzelliger Carcinome bei den Probethorakotomien (17.6%), läßt sich auf eine fehlende präoperative histologische Sicherung zurückführen. Bei drei Probethorakotomien konnte die Histologie nicht differenziert werden.

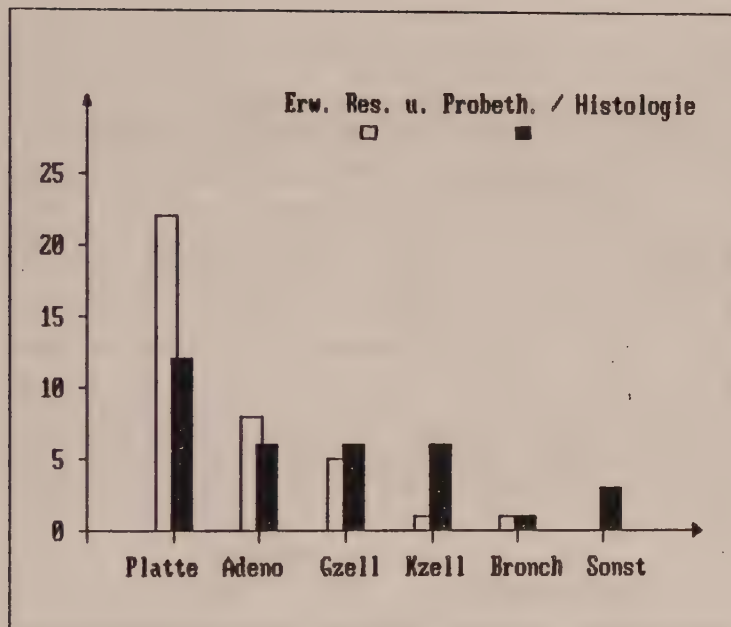


Abb. 17: Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - Histologie
(Platte=Plattenepithelca., Adeno=Adenoca., Gzell/Kzell=
großzelliges/kleinzelliges Ca., Bronch=bronchioloalv. Ca.)

2.6.5. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien - überlebensraten

Folgende Patientenzahlen lagen für die Erstellung der Überlebenskurven vor:

	lebend	verstorben (periop.)	total
Erweiterte Resektionen	11	24 (4)	35
Probethorakotomie	6	26 (1)	32

ÜBERLEBENS RATEN (KAPLAN-MEIER) NACH OPERATIVER BEHANDLUNG DES BRONCHIALKARZINOMS

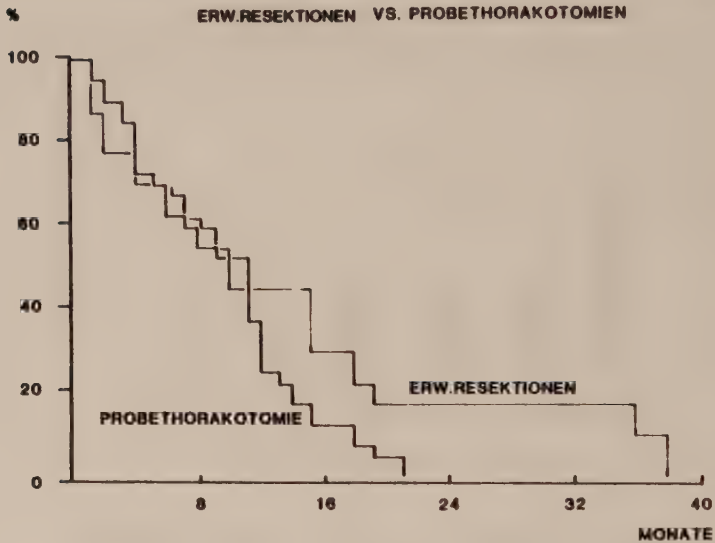


Abb. 18: Überlebensraten - Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien

Es ließen sich folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten (%) ermitteln:

überlebenszeit	6	12	24 (Monate)
Erweiterte Resektionen	70	45	17.5
Probethorakotomien	70	37.5	

Die Überlebenszeit der Probethorakotomierten, welche einen relativ hohen Anteil an fortgeschrittenen Fällen (Stad.III) hatten, liegt nach einem Jahr bei der des Stadiums III (AJC) bzw. zwischen den Stadien III und IV der UICC - Klassifikation. Eine bessere Prognose haben fortgeschrittene Fälle, die einer radikalen operativen Therapie unterzogen wurden. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist hier mit der der Stadien T3NoMo bzw. TxN2Mx vergleichbar.

4 Patienten verstarben perioperativ nach erweiterten Resektionen an Infarkt oder respiratorischer Insuffizienz, gegenüber einem Patienten der nach einer Probethorakotomie in der Klinik verstarb. Die Anteile der perioperativen Letalität liegen dementsprechend bei den erweiterten Resektionen bei 11.4% und bei den Probethorakotomien bei 3.1.%.

2.7. Überlebensraten bei bronchoplastischen Eingriffen

54 Patienten wurden innerhalb der betrachteten acht Jahre einem bronchoplastischen Eingriff unterzogen. Dabei wurde 20mal eine Keil- und in 34 Fällen eine Manschettenresektion durchgeführt. Zur prognostischen Beurteilung wurden diese 54 Patienten nach UICC Stadien klassifiziert und soweit möglich zur Erstellung einer Überlebenszeitkurve herangezogen. Die Patienten wurden wie folgt erfaßt:

Stadium	lebend	verstorben (periop.)	total
I	9	10	19
II	11	3 (1)	14
III	5	9	14

Die Überlebenszeitkurven verlaufen nicht völlig unabhängig voneinander (P-Wert: Mantel=0.0463). Insbesondere die Aussagen über die Prognose im Stadium II müssen unter der Berücksichtigung bewertet werden, daß hier durch zufällige Häufung unerwartet viele Patienten (11 von 14) lebend erfaßt wurden.

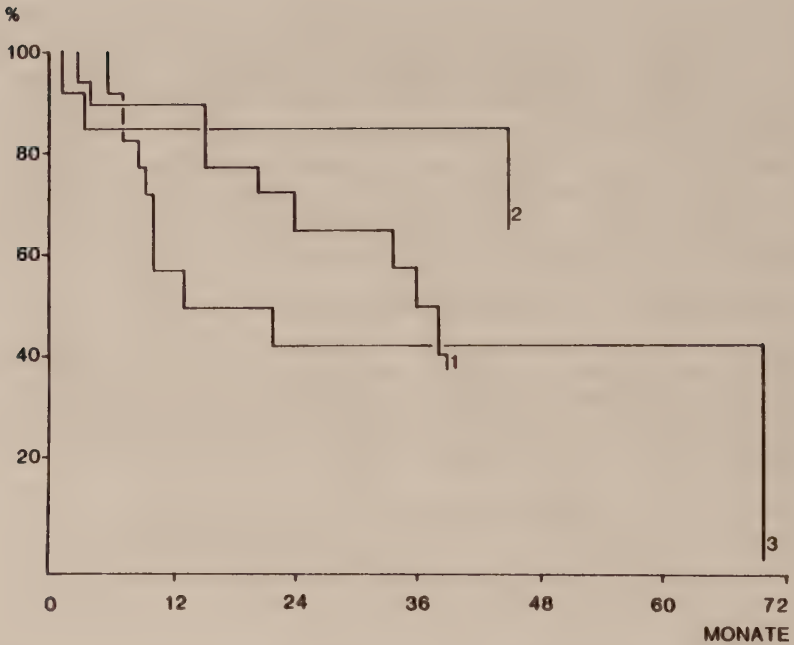


Abb. 19: Überlebensraten bei bronchoplastischen Eingriffen
(1-3= UICC-Stadien)

2.7.1. Vergleich mit Pneumonektomie und Lappenresektion

Um die Prognose der Patienten mit bronchoplastischen Eingriffen mit der von den Patienten zu vergleichen, die einer Pneumonektomie oder Lappenresektion unterzogen wurden, wurden Überlebenszeitkurven von der Gruppe der Pneumonektomierten und den Patienten mit Lappenresektion in der Differenzierung nach den UICC-Stadien erstellt, wobei bronchoplastische Eingriffe nicht in die Berechnung eingingen.

Folgende Patientenzahlen standen zur Verfügung:

Therapie	Stadium	lebend	verstorben (periop.)	total
Pneumonektomie	I	8	3	11
	II	5	9	(1) 14
	III	6	12	20
Lappenresektion	I	92	27	(3) 119
	II	17	19	36
	III	15	28	(3) 43

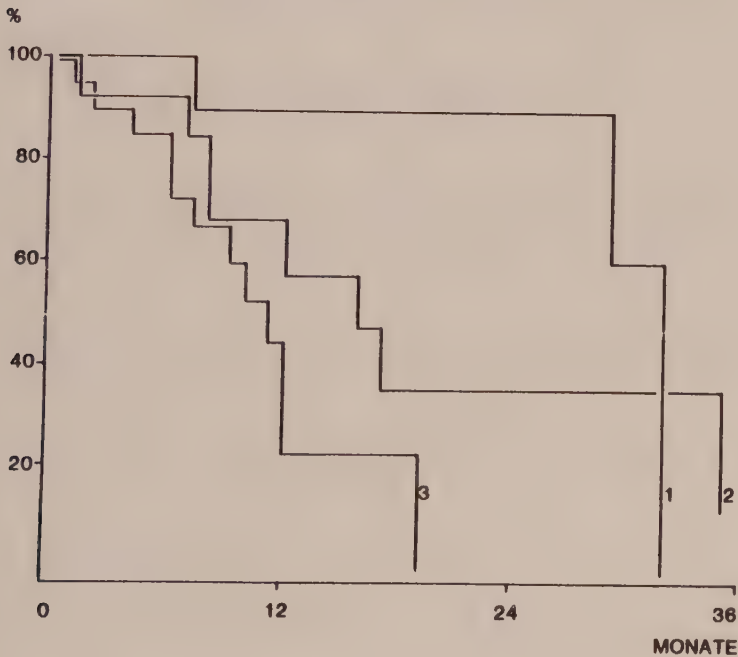


Abb. 20: Überlebensraten bei Pneumonektomien ohne bronchoplast. Eingriffe
(1-3= UICC Stadien)

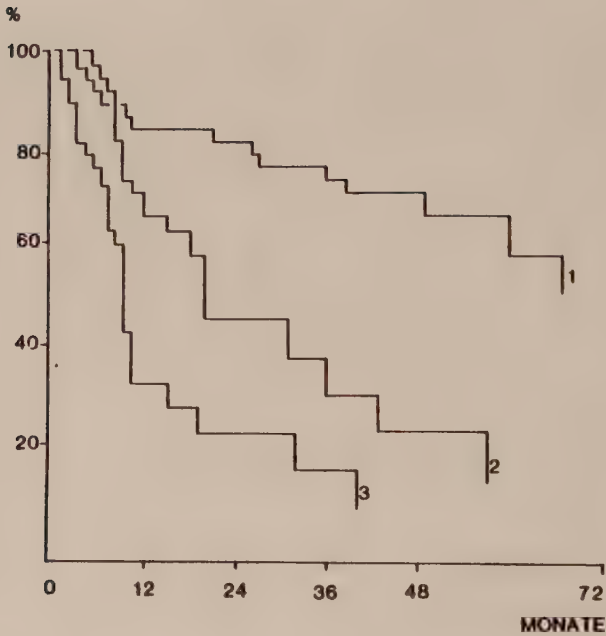


Abb. 21: Überlebensraten bei Lappenresektionen ohne bronchoplast. Eingriffe (1-3= UICC-Stadien)

Die Kurven der Abb. 21 verlaufen völlig unabhängig voneinander (P-Vert: Mantel=0.0), die der Abb. 20 annähernd (P-Vert: Mantel=0.0144). Tab. 26a vergleicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten (%) der Abb. 19, 20 und 21.

OP-Verfahren Stadium		12	24	28	30	36	48 (Monate)
Bronchoplast. Ringriffe	I	90	72.5	65	65	57.5	
	II	85	85	85	85	85	
	III	57.5	42.5	42.5	42.5	42.5	
Lappen- resektionen	I	85	82.5			77.5	70
	II	70	45			37.5	22.5
	III	32.5	22.5			15	
Pneumonektomien	I	90	90	90	60		
	II	67.5	35	35	35		
	III	45					

Tab.26a: Überlebenszeiten Vergleich - Bronchoplast. Ringriffe vs.
Pneumonektomien + Lappenresektionen

Nach unseren Ergebnissen haben die Patienten mit bronchoplastischen Eingriffen in allen Stadien eine bessere Spätprognose (ab 30 Monate) als diejenigen, welche pneumonektomiert wurden. Die günstigere Prognose der plastischen Eingriffe wird insbesondere in den Stadien II und III deutlich. Auch gegenüber den Lappenresektionen haben plast. Eingriffe in den Stadien II und III eine bessere Prognose. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt dabei um 47.5% (II) bzw. 27.5% (III) höher als bei den Lappenresektionen. Im Stadium I, sowie in der Spätprognose des Stadiums II (4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit) ist aus prognostischer Sicht die Lappenresektion den plastischen Eingriffen überlegen.

3. Kleinzellige Bronchialcarcinome

In den Jahren 1978-85 wurden 18 Patienten (16 männliche und 2 weibliche) mit einem kleinzelligen Bronchialcarcinom (4.5%) operiert.

11 Tumoren waren zentral gelegen und 4 peripher lokalisiert (3 Fälle konnten nicht zugeordnet werden).

Der Altersgipfel der Patienten lag zwischen 55 und 60 Jahren (5 Fälle).

Nach bisheriger Einteilung fand sich in allen Fällen ein limited disease - Tumor.

Folgende Zuteilung in III - Stadien wurde getroffen:

T1No	T1N1	T1N2	T2No	T2N1	T2N2	T3No	T3N1	T3N2	total
2	0	1	1	4	4	1	2	1	16

Dementsprechend wurden vergleichsweise viele fortgeschrittene Fälle behandelt.

Folgende Operationsverfahren wurden angewandt:

OL-Res.	ML-Res.	UL-Res.	Atyp.Res.	Pneumonek.	Prthkt.	total
4	1	4	1	2	0	18

Auffällig ist die bekannt hohe Zahl an Probethorakotomien, bei denen die Histologie präoperativ allerdings nicht feststand. Die Häufigkeit an OL- bzw. UL-Resektionen und Pneumonektomien entspricht dem Gesamtkollektiv.

Aus retrospektiver Sicht ergibt sich folgende kumulative überlebenswahrscheinlichkeit (%):

überlebenszeit	6	12	24	36 (Monate)
überlebenswahrscheinlichkeit	87.5	60.4	25	25

Die Prognose liegt damit in etwa bei der des Stadiums III.

D DISKUSSION

1. Patientengut

1.1. Geschlechtsverteilung

337 (83.4%) der im Zeitraum von 1978-1985 operierten Patienten waren männlichen Geschlechts; entsprechend lag der Anteil der Frauen mit 67 operierten Patientinnen bei 16.6%. Dies entspricht annähernd einem Verhältnis von 5:1. Die Entwicklung im Untersuchungszeitraum zeigt eine fast kontinuierliche Angleichung des Geschlechtsverhältnisses auf 3.8:1 im Jahr 1985.

Der Literaturvergleich bestätigt die steigende Frequenz der operierten Lungenkrebspatientinnen. So beschrieb Mason (48) 1949 bei 1000 Patienten ein Geschlechtsverhältnis von 9:1. Den gleichen Quotienten geben Vincent e.a. (76) im Rahmen einer Studie für das Jahr 1963 an. Noch 1977 kommt Olsen (55) zu einem Verhältnis von 88% Männern zu 12% Frauen, während Vincent e.a. (76) in ihrer Studie bereits für das Jahr 1974 ein Verhältnis von 4:1 angeben. Ähnliche Zahlen wurden für die siebziger Jahre auch von Chan (14) und Meigs (49) gefunden. Bates (2) bestätigt diese Entwicklung in einer Studie mit 2800 Patienten. In den Zeiträumen 1950-61 und 1972-83 fiel das Verhältnis von 17.7:1 auf 4.8:1 ab. Einen aktuellen Vergleich des Geschlechtsverhältnisses gibt Tab. 27 wieder.

Autor	Jahr	Geschlechtsverhältnis (männl./weibl.)
Martini/Beattie(47)	1977	2.1 : 1
Boller(10)	1977-80	9.2 : 1
Bates(2)	1972-83	4.8 : 1
Kytzia(38)	1981	5 : 1
Branscheid(11)	1983	8 : 1
eigene Ergebnisse	1978-85	5 : 1

Tab. 27: Literaturvergleich/ Geschlechtsverhältnis

Die Angleichung des Geschlechtsverhältnisses wird in erster Linie mit dem prozentualen Anstieg der Raucherinnen begründet. Im eigenen Krankengut rauchten 56% der Patientinnen. Es kann erwartet werden, daß sich diese Tendenz fortsetzt.

1.2. Altersverteilung

Bei einem Altersmittel von 59.79 Jahren lag im eigenen Krankengut der Altersgipfel mit 104 Patienten (25.7%) bei den 55-60jährigen. Am stärksten waren weiterhin die Altersklassen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr besetzt. Dementsprechend wurde das Bronchialcarcinom als Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters bestätigt. Eine vergleichende Beurteilung der Alterssituation in Lebensdekaden führte zu einem Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt (152 Patienten=37.6%), der aber nur knapp vor dem der 60-70jährigen liegt (150 Patienten=37.1%). In Tab.28 werden Altersgipfel und Altersmittel verschiedener Arbeiten verglichen.

Autor	Jahr	Pat. in 7. Lebensdekade(%)	Altersmittel (Jh.)
Krause	1977	52	56
Kytzia(38)	1981	47	59.6
Branscheid(11)	1983	68	59.78
Boller(10)	1984	48.3	
eigene Erg.	1985	37.6	59.79

Tab. 28: Literaturvergleich/ Altersverteilung

Im eigenen Patientengut ist der Altersgipfel in der 7. Lebensdekade nicht sehr ausgeprägt. Vielmehr wurden fast gleich viele Patienten im 6. Lebensjahrzehnt operiert. Aus den fast identischen Altersmittelwerten kann auf einen vergleichsweise hohen Anteil älterer Patienten geschlossen werden. Die Beobachtung, daß sich der Altersgipfel nach oben verschiebt (11) kann mit der steigenden Lebenserwartung und damit mit einem häufigeren

Erreichen des für die Carcinomentstehung typischen Alters und der zunehmend großzügiger gefaßten Indikationsstellung zur Operation begründet werden.

1.3. Lokalisation

226 mal war im eigenen Patientengut die rechte Lunge befallen, gegenüber 171 Fällen, die die linke Seite betrafen. Damit überwiegt mit 56.9% die rechte Seite die linke mit 43.1%. Am häufigsten ging das Carcinom vom Oberlappen aus (236=59.4%), wobei auch hier die rechte Seite zwölfmal öfter betroffen war. Die Tumoren saßen in 189 Fällen (64.5%) und damit überwiegend zentral. 104 mal konnte ein peripherer Sitz gesichert werden. In der Literatur wird ebenfalls überwiegend, aber nicht einheitlich ein häufigerer Befall der rechten Lunge beschrieben.

Autor	Jahr	rechts	links	(%)
Vincent (76)	1976	56	44	
Kessler (35)	1978	58	42	
Eckert (16)	1979	57	43	
Kytzia (38)	1981	51	49	
Branscheid (11)	1983	48	52	
Boller (10)	1984	56	43.9	
eigene Erg.	1985	56.9	43.1	

Tab. 29: Literaturvergleich / Lokalisation

Die häufigere Lokalisation im Oberlappen konnte ebenfalls durch Literaturvergleich bestätigt werden.

Autor	Jahr	OLre	OL11	ULre	UL11	ML (%)
Schoenleben(65)	1975	22.2	24.7	15.2	10	6.6
Kessler(35)	1978	29	21	20	21	9
Kytzia(38)	1981	28.5	26.9	16.7	22	5.9
Boller(10)	1984	26.8	25.9	14.8	13	5.3
eigene Erg.	1985	30.7	27.7	18.6	14.6	6.7

Tab. 30: Literaturvergleich / Lokalisation im Lappen

überwiegend, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß wird im Schrifttum ebenfalls ein häufigerer zentraler Sitz angegeben.

Autor	Jahr	zentral	peripher (%)
Kessler(35)	1978	53	47
Eckert(16)	1979	67.5	32.5
Kytzia(38)	1981	48	52
Boller(10)	1984	62.8	33.1
eigene Erg.	1985	64.5	35.5

Tab. 31: Literaturvergleich / Hilusnähe

Die Hilusnähe des Tumors hat bei operativ behandelten Patienten nach Angaben von Jenny, 1971(33), Becker, 1976(4) und Boller, 1984(10) keinen Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate.

1.4. Operationsverfahren

Im eigenen Krankengut wurden insgesamt 279 Lappenresektionen (einschl. Bilobektomien) durchgeführt, was einem Anteil von 69.1% entspricht. 72 mal wurde ein ganzer Lungenflügel entfernt, womit die Pneumonektomie anteilsmäßig bei 17.8% liegt. 34 Eingriffe, die als Probethorakotomien (Prthkt) beendet werden mußten machen 8.4% aus. In der Literatur sind die beschriebenen Resektionsverfahren wie folgt verteilt:

Autor	Jahr	Lobektomie	Pneumonektomie	Prthkt	(%)
V.-Moykopf(42)	1980	42	58		
Branscheid(11)	1980	70	17	19	
Flehinger(19)	1981	71.6	5.7	14.9	
Boller(10)	1984	44	29.4	14.1	
Denk(92)	1984	65.1	34.9		
Bates(2)	1985	75.4	19.5	2.3	
eigene Erg.	1985	69.1	17.8	8.4	

Tab. 32: Literaturvergleich / Operationsverfahren

Die Verschiebung in der Anwendung der einzelnen Operationsverfahren zugunsten der parenchymsparenden und weniger belastenden Lobektomie wird im Literaturvergleich deutlich. Auffallend ist die günstige Probethorakotomierate im eigenen Krankengut.

1.5. TNM - Klassifikation

Zum Literaturvergleich wurde die Stadieneinteilung nach TNM - Gruppen im Sinne der UICC - Klassifikation herangezogen. Danach verteilte sich unser Patientengut wie folgt:

47.6% Stadium I, 19.4% Stadium II, 25.6% Stadium III

Im Schrifttum konnten folgende Zahlen zum Vergleich gefunden werden:

Autor	Jahr	Stadium	I	II	III	(%)
Fraser, Pare (20)	1978		25.8	5.5	68.7	
Martini (46)	1980		23	5	72	
Flehinger (19)	1981		36.4	5.8	52.4	
Branscheid (11)	1983		28	14	58	
Boller (10)	1984		46	11	43	
eigene Erg.	1985		47.6	19.4	25.6	

Tab. 33: Literaturvergleich / Stadieneinteilung

Die zunehmende Früherkennung des Bronchialcarcinoms führte im Lauf der Jahre dazu, daß immer mehr Patienten in früheren Stadien operiert wurden. Da die Prognosen in Frühstadien gut sind, bleibt diese Entwicklung nicht ohne Folgen für die Gesamtprognose.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den eigenen Patienten bei 32.5%.

Unter anderem wegen des relativ hohen Anteils an Frühstadien liegt die eigene 5-Jahres-Überlebensrate relativ günstig. Ohne genaue Kenntnis des Patientenguts, insbesondere der Anteile an einzelnen TNM - Stadien führt eine direkter Vergleich von 5-Jahresüberlebensraten eines Gesamtkollektivs allerdings nicht sehr weit.

Autor	Jahr	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Becker(4)	1976	23
Keßler(35)	1978	27
Naruke(52)	1978	44
Kytzia(38)	1981	6.3
Branscheid(11)	1983	22
Boller(10)	1984	26.8
eigenes Erg.	1985	32.5

Tab. 34: Literaturvergleich / 5-Jahres-Überlebensraten

2. Nicht - Kleinzellige Bronchialcarcinome

2.1. Histologische Differenzierung

- Häufigkeit histologischer Typen im Geschlechtsverhältnis

Im eigenen Patientengut trat das Plattenepithelcarcinom mit 203 Fällen oder 50.2% absolut am häufigsten auf. An zweiter Stelle folgte das Adenocarcinom, das 102 mal (25.2%) diagnostiziert wurde. 49 mal (12.1%) wurde ein großzelliges Carcinom behandelt.

Der Literaturvergleich bestätigt den hohen Anteil von Plattenepithelcarcinomen, der in der Regel 45-50% des Patientenguts ausmacht. Die Positionen von Adeno- und großzelligem Carcinom sind unterschiedlich und von der Selektion der Patienten abhängig (Anteil der Frauen, Tumorstadium).

Autor	Jahr	Platten- epithel	Adeno- ca	Großzelliges Ca	(%)
Fraser(20)	1978	46.2	24.2	9	
Eckert(16)	1979	48.8	10.9	20.2	
Martini(46)	1980	34	42	7	
Kytzia(38)	1981	46.2	15.1	18.3	
Branscheid(11)	1983	45	24	31	
Boller(10)	1984	48.3	12.8	21.5	
eigene Erg.	1985	50.2	25.2	12.1	

Tab. 35: Literaturvergleich / Histologie

Die Differenzierung der Histologien im Geschlechtsverhältnis ergibt für die männlichen Patienten die bekannte Spitzenposition beim Plattenepithelcarcinom (54.5%). Adeno- und großzelliges Carcinom machen für die Männer anteilmäßig 21.7 bzw. 12.5% aus. Bei den Frauen dominiert eindeutig das Adenocarcinom in der Häufigkeit seines Auftretens. 43.3% aller Frauen hatten einen Tumor dieses histologischen Typs. Plattenepithel- und großzelliges Carcinom haben bei den Patientinnen einen Anteil von 26.9 bzw. 10.4%.

Das Überwiegen von Plattenepithelcarcinomen beim Mann und Adenocarcinomen bei der Frau wird im Schrifttum bestätigt. Fischnaller(18), 1980, gibt für sein Patientengut eine Häufigkeit des Plattenepithelcarcinoms beim Mann von 46.4% und des Adenocarcinoms bei der Frau von 52.4% an. Ähnliche Zahlen fanden Branscheid(11), 1983, (50% Plattenep.ca beim Mann; 42% Adenocarcinom bei der Frau) und Boller(10), 1984, (44.5% Plattenep.ca beim Mann; 33.8% Adenocarcinom bei Patientinnen).

Zur Erklärung dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede werden bei der Entstehung des Plattenepithelcarcinoms die Disposition gegenüber exogenen Faktoren im Sinne der Induktion eines Reizcarcinoms durch Tabakrauch für die häufiger rauchenden Männer und genetische Faktoren für die Entwicklung eines Adenocarcinoms diskutiert.

Diese These von der Entstehung des Plattenepithelcarcinoms kann durch die Tatsache unterstützt werden, daß es, ebenso wie das großzellige Carcinom, überwiegend zentral lokalisiert ist (76.5% bzw. 64.9%), während das Adenocarcinom vorwiegend peripher liegt (58.4%).

Autor	Jahr	Plattenep.ca zentr./per.		Adenoca zentr./per.		Großzelliges Ca (%) zentr./per.	
Jenny(32)	1971	74.4	25.3	38.3	61.7	54.9	45.1
Boller(10)	1984	63.9	33.9	42.1	55.9	61.6	35.6
eigene Erg.	1985	76.5	23.5	41.6	58.4	64.9	35.1

Tab. 36: Literaturvergleich / Histologie und Hilusnähe

Der Altersgipfel lag bei unseren Patienten in allen histologischen Gruppen zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Eine andere Verteilung ergibt die Untersuchung in Lebensdekaden. Während beim Plattenepithelcarcinom die 60-70jährigen 43.8% ausmachen, ist beim Adeno- und großzelligen Carcinom die 6. Lebensdekade mit 36.3 bzw. 42.9% am stärksten besetzt. Bei der Beurteilung der Altersgipfel histologischer Typen sollte die unterschiedliche Tumorverdoppelungszeit der Carcinome berücksichtigt werden. Da diese für das Adenocarcinom länger ist als für das Plattenepithelcarcinom (25) müssen auch gewebsspezifische Latenzzeiten bei der Entwicklung eines Carcinoms diskutiert werden.

Im eigenen Patientengut konnte kein auffallender Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensquote unter Berücksichtigung des histologischen Zelltyps festgestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebensquoten betrugen für das Plattenepithelcarcinom 32.5%, beim Adenocarcinom 27.5% und für das großzellige Carcinom 30%.

Autor	Jahr	5-Jahers-überlebensquote (%)		
		Platten- epithelca	Adeno- ca	Großzelliges Ca
Kessler (35)	1978	28	11	30
Fraser (20)	1978	25	12.5	14
Kytzia (38)	1981	6.3	10.7	3.4
Branscheid (11)	1983	14	20	20
Boller (10)	1984	24.8	30.9	19.8
eigene Erg.	1985	32.5	27.5	30

Tab. 36: Literaturvergleich/ Histologie- 5-Jahres-überlebensquoten

Die Annahme, daß gewisse histologische Typen gegenüber anderen eine deutlich schlechtere Prognose haben - z.B. Adenocarcinome gegenüber Plattenepithelcarcinomen (58) - konnte durch das eigene Krankengut und im Literaturvergleich nicht bestätigt werden. Vielmehr kann angenommen werden, daß der Gewebetyp des (nicht-kleinzelligen) Tumors keinen Einfluß auf die Prognose hat.

2.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorstadium

Zum Literaturvergleich der 5-Jahres-überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium wurden für das eigene Patientengut die überlebensquoten nach der UICC Klassifikation von 1978 berechnet.

Autor	Jahr	5-Jahres-überlebensraten			(%)
		Stadium	I	II	III
Fraser (20)	1978		39	11.5	5
Naruke (52)	1978		60	38	17
Flehinger (19)	1981		76		39
Hasse (27)	1981		58.4	36.8	17.9
Branscheld (11)	1983		33	29	10
Boller (10)	1984		32.7	16.9	4.3
eigene Erg.	1985		57.5		12.5

Tab. 37: Literaturvergleich / Stadien - 5-Jahres-überlebensraten

Im Gegensatz zum histologischen Tumortyp kommt der Klassifikation nach TNM-Stadien für die Prognose eine große Bedeutung zu. Einheitlich ist die Überlebensrate bei den Frühstadien des Stadiums I am besten, während die Ergebnisse der fortgeschrittenen Fälle (Stadium III) zeigen, daß auch unter operativer Therapie keine befriedigenden Ergebnisse mehr erreicht werden konnte. Bevor der Einfluß der TNM-Stadien auf die Prognose gewertet werden soll, sollen Früh- und Spätstadien sowie der Einfluß des Lymphknoten-Befalls gesondert betrachtet werden.

Die Frühstadien T1NoMo und T2NoMo, die in der UICC Klassifikation (1987) zum Stadium I zusammengefaßt sind, haben im eigenen Patientengut eine so unterschiedliche Prognose, daß es sinnvoll erschien, die Prognose des Stadiums I differenzierter zu betrachten. Während die Überlebensrate des T1NoMo-Stadiums nach 4 und 5 Jahren noch bei 85% liegt, ist sie beim T2NoMo-Stadium nach 4 Jahren schon auf 45% abgefallen. Ähnliche Unterschiede werden von Martini e.a. (46), 1980, festgestellt, die Überlebensraten nach 3 Jahren für das T1NoMo-Stadium mit 74% und für das T2NoMo-Stadium mit 52% angegeben. 1977 beschrieb der gleiche Autor (47) 4-Jahres-überlebensquoten für die angegebenen Stadien von 93 bzw. 70%. (3-Jahres-überlebensrate des eigenen Patientenguts: 90 bzw. 60%)

Dementsprechend wird mit der Prognose des Stadiums I kein einheitliches Patientenkollektiv wiedergespiegelt. Vielmehr wird der große Einfluß der Tumorgroße auf die Prognose innerhalb des Stadiums I deutlich.

Die Überlebensaussichten der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden sind nach wie vor schlecht. Vom eigenen Patientengut lebten nach 1 Jahr nur noch 47.5% des T3NoMo-Stadiums und 35% des T3N1Mo-Stadiums.

Entscheidend trägt der Lymphknotenbefall zur Verschlechterung der Prognose bei. Im eigenen Patientengut sank die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit durch regionären Lymphknotenbefall (N1) von 75% (No) um die Hälfte auf 37.5% und durch mediastinalen Befall (N2) um insgesamt 80% auf eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 15% ab.

Ähnliche Zahlen veröffentlichten Fraser und Pare(20) 1978. In ihrem Kollektiv sank die 2-Jahres-Überlebensrate bei regionärem Lymphknoten-Befall von 38 auf 22% und damit relativ um 42.1 Prozentpunkte und bei positiven mediastinalen Lymphknoten auf 7% und damit relativ um insgesamt 81.6% ab.

Die ausgezeichneten Überlebensquoten der Frühstadien (85% 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im T1NoMo-Stadium) zeigen die Wirksamkeit der chirurgischen Therapie des Bronchialcarcinoms auf. Alle Anstrengungen sollten dementsprechend darauf gerichtet sein, möglichst viele Patienten in Frühstadien einer Operation zuzuführen. In diesem Sinne sollten alle Möglichkeiten der Früherkennung genutzt (RRU) bzw. nach neuen gesucht und Verzögerungen in der Abklärung von Lungenbefunden vermieden werden.

2.3. Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Lymphknotenbefall Vergleich mit alleiniger Radiatio

Im eigenen Patientengut ergaben sich ungeachtet der T und M-Stadien folgende 2-Jahres-Überlebensraten bei unterschiedlichem Lymphknotenbefall:

TxNoMx = 75%, TxN1Mx = 40%, TxN2Mx = 17.5%.

Vergleichszahlen, die Fraser und Pare(20) für die gleiche Gruppeneinteilung in ihrem Kollektiv angeben, liegen bei 38(No), 22(N1) und 7(N2)%.

Abgesehen davon, daß hier die Prognose in allen Gruppen schlechter war, konnte auch kein so deutlicher Einfluß des Lymphknotenbefalls auf die Prognose ausgemacht werden.

Die oben genannte Gruppe wurde im weiteren in die Fraktion, die ausschließlich operiert wurde, und jene, welche zudem eine Nachbestrahlung erfuhr, unterteilt.

42 Patienten im TxN1Mx-Stadium und 43 Patienten im TxN2Mx-Stadium wurden ausschließlich operiert. Ihre 2-Jahres-Überlebensraten lagen bei 27.5 (N1) bzw. 10 (N2)%.

Berechnet man die Überlebensraten der nachbestrahlten Patienten für die TxN1Mx und TxN2Mx-Stadien (N1=67 Pat.; N2=23 Pat.), so verbessert sich die 2-Jahres-Überlebensrate gegenüber den ausschließlich Operierten um jeweils 17.5% auf 45 (TxN1Mx) bzw. 27.5 (TxN2Mx)%.

Ein Patient (TxN1Mx) verstarb perioperativ an respiratorischer Insuffizienz. Im Schrifttum (25) werden für die alleinige Strahlentherapie fortgeschrittener Bronchialcarcinome folgende 1- und 2-Jahres-Überlebensraten (%) angegeben.

Autor	Jahr	12	24 (Monate)	Technik
Levitt	1967	7 20		continuos split-course
Guthrie	1973		0-2	split-course
Perez	1982		10	split-course
Heilmann		31.2		
Mayo Clinic		37		
Stanford University		30		
Duke University		40		
V.A. Studie (Petrarich)		50		
eigenen Erg. (nur operativ/Stad.III)		42.5	25	

Tab. 38: Literaturvergleich Alleinige Radiatio / Operation
(fortgeschrittene Stadien)

In die Überlebenszeiten unseres operativen Krankenguts gehen im Stadium III vier Fälle ein, die perioperativ infolge respiratorischer Insuffizienz (3) oder an einem Infarkt (1) verstarben.

Der Vergleich zeigt, daß die operative Therapie auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien in den meisten Fällen einer alleinigen Strahlenbehandlung überlegen ist. Dementsprechend sollten Patienten mit fortgeschrittenem Tumleiden, insbesondere bei mediastinalem Lymphknotenbefall (N2), nicht mehr prinzipiell von einer chirurgischen Therapie ausgeschlossen werden.

Frühstadien, bei denen sich keine Hinweise für eine Lymphknotenmetastasierung finden, sollten, sofern nicht aus anderen Gründen eine Kontraindikation besteht, der operativen Versorgung vorbehalten bleiben. Heilmann gibt für die alleinige Strahlenbehandlung dieser Fälle (T12NoMo) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 8-17% (66) bzw. 2-Jahresüberlebensraten zwischen 20.7 und 27.7% (64) an. Im eigenen Patientengut liegt die 2-Jahres-Überlebensrate für diese Stadien bei 95 (T1NoMo) bzw. 72.5 (T2NoMo)%. Die 5-Jahres-Überlebenszeit für das T1N0M0-Stadium beträgt 85%.

2.4. Erweiterte Resektionen und Probethorakotomien

- Anteil der Probethorakotomien (PTH)

Wie der Literaturvergleich zeigt, mußten in Großhadern nur relativ wenige Eingriffe als PTH beendet werden.

Autor	Jahr	Anteil der PTH (%)
Olsen(55)	1977	21
Eckert(16)	1979	21.7
Greschnucha(24)	1979	3 (Kleinzeller)
Martini(46)	1980	31
Branscheid(11)	1980	19
Boller(10)	1984	14.1
eigene Erg.	1985	8.4

Tab. 39: Literaturvergleich / Anteil der PTH

- Bedeutung der CT-Diagnostik hinsichtlich des mediastinalen LK-Befalls

Bei 19 CT-Untersuchungen des Mediastinums konnte 6 mal ein richtig positiver Hinweis auf befallene Lymphknoten und 5 mal ein richtig negatives Ergebnis erbracht werden. In 8 Fällen konnte keine Aussage gemacht werden. Intraoperativ stellte sich bei 5 Patienten ein mediastinaler Lymphknotenbefall dar. Dementsprechend stellt sich die Frage nach der Vertikgkeit der CT-Diagnostik hinsichtlich der Aussagen über mediastinalen Lymphknotenbefall und die sich ergebenden operativen Konsequenzen. Bei keiner anderen diagnostischen Maßnahme war der Anteil der nicht eindeutigen Aussagen so hoch wie bei der CT-Diagnostik von Probethorakotomierten. Zudem entschied der mediastinale Lymphknoten-Befall nicht oder nicht alleine über die Inoperabilität.

- Probethorakotomien / Gruppeneinteilung

Anhand der Gründe, die in 34 Fällen zum Abbruch des operativen Eingriffs als Probethorakotomie führten, können die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt werden.

Gruppe 1

In 6 von 16 Fällen, bei denen präoperativ keine Histologie gewonnen werden konnte, ergab die Probethorakotomie die Diagnose eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms. Bei 5 dieser Patienten waren mediastinale Lymphknoten bereits mitbefallen, so daß aufgrund der Histologie und des bereits makroskopisch weit fortgeschrittenen Tumors keine curative operative Therapie mehr in Frage kam.

Gruppe 2

Bei 6 Patienten konnte aufgrund pathologischer Ergebnisse von Untersuchungen des cardio-pulmonalen Systems der geforderte radikale Eingriff (Bilobektomie bzw. Pneumonektomie) nicht durchgeführt werden. Im einzelnen waren die Lungenfunktion unzureichend, die Pulmonalisdrucke zu hoch oder es wurde die Ligatur der A. pulmonalis nicht toleriert. In allen Fällen zeigte sich intraoperativ ein größerer Tumor als erwartet.

Gruppe 3

5 Patienten hatten Infiltrationen der Thoraxwand oder der Pleura. Präoperativ konnten zumeist keine Anhaltspunkte (Thoraxschmerz, Pleuraerguß) auf dieses invasive Tumorstadium gefunden werden.

Gruppe 4

Ein fortgeschrittenes, invasives Wachstum des Tumors in das Mediastinum machte bei 16 Patienten eine operative Therapie unmöglich. In vier Fällen standen die Hilusinfiltration und Ummauerung der zentralen Gefäße im Vordergrund. Fünfmal waren außerdem mediastinale Lymphknoten betroffen und bei 6 Patienten zusätzlich das Perikard infiltriert. In einem Fall erstreckte sich das Tumorstadium auf mediastinale Lymphknoten und Perikard.

Außerhalb dieser Gruppeneinteilung steht eine Thorakotomie, die der Implantation radioaktiven Materials (SEEDS) diente. .

- Vermeidung von Probethorakotomien

Bei den Patienten der Gruppe 1 wurden insgesamt 16 diagnostische Untersuchungen durchgeführt, die überwiegend keinen (11) oder nur einen fraglichen (5) Tumornachweis erbrachten. Hinsichtlich der Patienten mit kleinzelligem Tumor ergibt sich die Forderung, die histologische Diagnose zu erzwingen, indem Untersuchungen mit fraglichem Ergebnis wiederholt oder invasivere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Für die Patienten der Gruppe 2 ergibt sich die Konsequenz, das cardiopulmonale System auf seine Belastbarkeit präoperativ genau zu untersuchen (Rechtsherzkatheter), sobald ein ausgedehnteres Operationsverfahren in Betracht gezogen werden könnte.

Für das ausgedehnte Tumorstadium der Patienten der Gruppe 3 ergibt sich oft radiologisch wie klinisch kein Anhalt. In jedem Fall sollte ein Pleuraerguß cytologisch untersucht werden.

Bei den Patienten der Gruppe 4 stellt sich die Frage nach der Wertigkeit der Mediastinoskopie. 42.1% der Fälle konnten im CT nicht eindeutig beurteilt werden, so daß die Mediastinoskopie bei der Beurteilung von N3-Lymphknoten oder mediastinaler Tumordinfiltration weitergeführt hätte.

- Probethorakotomien und erweiterte Resektionen (Prognose)

Innerhalb der ersten zwölf Monate unterscheiden sich die Prognosen von erweiterten Resektionen und Probethorakotomien kaum. Nach 24 und 32 Monaten leben allerdings noch 17.5% der Patienten, die eine erweiterte Resektion erfahren haben, während von den Probethorakotomierten nach 20 Monaten keiner mehr lebte. In diese Ergebnisse ging der Anteil der perioperativ Verstorbenen ein, der bei den erweiterten Resektionen 11 und bei den Probethorakotomierten 3% ausmachte.

Auch bei fortgeschrittenen Stadien führt die operative Therapie (erweiterte Resektionen) demnach in bestimmten Bereichen zu einer Verbesserung der Prognose.

3. Kleinzellige Bronchialcarcinome

Mit 18 operativen Behandlungen (4.5%) von kleinzelligen Bronchialcarcinomen im eigenen Krankengut liegt diese Operationsquote vergleichsweise niedrig. Hoppe (31) gibt für sein Kollektiv einen Anteil von 18.5% kleinzelliger Carcinome, Eckert(16) 17.2% und Boller(10) 7.9% an. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 25% nach 2 und 3 Jahren bzw. 87.5 und 60.4% nach 6 und 12 Monaten bei den eigenen Patienten liegt über der des Stadiums III (UICC).

5-Jahres-Überlebensraten von 33, 17 und 14.2% (35,78,2) bei der operativen Therapie des kleinzelligen Bronchialcarcinoms ermutigen ebenfalls dazu, zumindest lokoregional begrenzte Tumoren dieser Histologie zunehmend chirurgisch zu behandeln. Dies umso mehr, als daß die konservative Chemo- und Radiotherapie selten bessere Erfolge aufweisen kann. Fichlmaier et.al. (19) geben für die zytostatische Monotherapie 1-Jahres-Überlebensraten von 15% und für die Kombinationstherapie 25-40% an.

16-17% der Patienten überleben 2 Jahre rezidivfrei nach einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie.

Angesichts der operativen Erfolge kann die Frage gestellt werden, ob die herkömmliche Einteilung des kleinzelligen Bronchialcarcinoms in limited und extensive disease nicht zu Gunsten der differenzierten TNM-Klassifikation aufgegeben werden sollte.

E ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit basiert auf Ergebnissen, die sich durch die retrospektive Auswertung der Krankenakten und die Feststellung der Überlebenszeiten von 404 Patienten, die im Zeitraum von 1978 bis 1985 wegen eines Bronchialcarcinoms an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern, operiert wurden, ergaben.

337 Männer und 67 Frauen (Geschlechtsverhältnis 5:1) hatten zum Zeitpunkt der Operation einen Altersmittelwert von 59.79 Jahren. Der Altersgipfel lag zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr bzw. in der 7. Lebensdekade. Auffällig waren die relativ hohen Anteile von älteren Frauen und jüngeren Männern. 91.5% der Männer und 56.2% der Frauen waren Raucher, wobei kein prognostischer Unterschied für Raucher und Nichtraucher mit Bronchialcarcinom festgestellt werden konnte. 56.4% der Tumoren fanden sich auf der rechten Seite, 59.4% im Oberlappen und 64.5% waren zentral lokalisiert. Die histologische Differenzierung erbrachte 50.2% Plattenepithelcarcinome, 25.2% Adenocarcinome, 12.1% großzellige Carcinome und 4.6% kleinzellige Tumore. Das Adenocarcinom hatte bei den Frauen einen verhältnismäßig hohen Anteil (28.4%) und lag entgegen den anderen Carcinomen häufiger peripher (58.4%).

Die TNM-Klassifizierung erbrachte hohe Anteile in den Frühstadien T1N0M0 und T2N0M0 (20.1 und 31.5%), weswegen auch das Stadium I (UICC) mit 47.6% am stärksten besetzt war. Auf die Stadien II und III entfielen 19.4 und 25.6% der Patienten. In 25 Fällen (7.4%) wurden postoperativ Metastasen festgestellt (Stadium IV).

Am häufigsten wurde die Lappenresektion angewandt (61%), gefolgt von der Pneumonektomie (17.8%) und der Probethorakotomie (8.4%).

Die 5-Jahres-Überlebenszeit des Gesamtkollektivs lag bei 32.5%

Die 5-Jahres-Überlebenszeiten des Plattenepithel-, Adeno und großzelligen Carcinoms betrugen 32.5, 27.5 und 30%. Ein signifikanter Einfluß des Gewebetyps auf die Prognose konnte auch in der Differenzierung nach Stadien nicht ausgemacht werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt innerhalb der UICC-Stadien, bei signifikant unabhängigem Kurvenverlauf mit zunehmender Tumorausbreitung, von einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 55% im Stadium I auf eine Quote von 15% im Stadium III. 17.5% der Patienten des Stadiums IV lebten noch nach einem Jahr.

Deutliche prognostische Unterschiede ergaben sich bei den Frühstadien (T1N0M0, T2N0M0). Die Überlebenswahrscheinlichkeit beim T1N0M0-Stadium betrug nach 4 und 5 Jahren 85%, während die des T2N0M0-Stadiums nach 4 Jahren auf 40% abgesunken war. Die Ergebnisse bei den Spätstadien waren nicht befriedigend. Nach einem Jahr waren noch 50 (T3N0M0) bzw. 47.5% (T3N1M0) der Patienten am Leben. Kein Patient im T3N2M0 Stadium überlebte 12 Monate.

Unterschiedlicher Lymphknotenbefall hatte einen deutlichen Einfluß auf die Prognose. Im TxN0Mx Stadium lag die 5-Jahres-Überlebenszeit bei 52.5% und im TxN1Mx Stadium bei 15%. 17.5% der Patienten des TxN2Mx Stadiums waren nach zwei Jahren noch am Leben. Die Differenzierung nach T-Stadien erbrachte einen wesentlich größeren Einfluß des Lymphknotenbefalls im T1 und T2 Stadium als im T3 Stadium.

34 Probethorakotomien wurden mit 37 erweiterten Resektionen verglichen. Die Überlebenszeit war bei den erweiterten Resektionen langfristig besser. Nach einem Jahr lebten noch 45% und nach zwei Jahren 17.5%, während bei den Probethorakotomien nach einem Jahr nurmehr 37.5% am Leben waren. Der Anteil der Probethorakotomien war mit 8.4% vergleichsweise gering. Die präoperative Diagnostik bei den probethorakotomierten Patienten erbrachte überwiegend keinen Tumornachweis (57.1%). Gründe für ein Abbrechen der Eingriffe als Probethorakotomie waren die Sicherung der Histologie (Kleinzeller), eine unzureichende cardio-pulmonale Kompensationsfähigkeit für das, hinsichtlich ausreichender Radikalität, geforderte Operationsverfahren und das sich intraoperativ darstellende, fortgeschrittene Tumorstadium, das sich auf Pleura bzw. Thoraxwand oder Mediastinum erstreckte.

Die 2-Jahres-Überlebensraten der nachbestrahlten Patienten (Nicht-Kleinzeller) lagen bei 45 (TxN1Mx) bzw. 27.5 (TxN2Mx)% und damit um jeweils 17.5% über denen der nicht nachbestrahlten Patienten. Der Literaturvergleich konnte zeigen, daß die operative Therapie der alleinigen Radiatio in Frühstadien, aber auch in fortgeschrittenen Fällen überlegen ist.

Es konnte gezeigt werden, daß die bronchoplastischen Eingriffe in vergleichbaren Stadien der Pneumonektomie in prognostischer Hinsicht überlegen waren. Die Lappenresektion hatte im Stadium I und in der Spätprognose des Stadiums II eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit.

18 Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom wurden in meist fortgeschrittenem Stadium operiert. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 25% nach 3 Jahren ermutigt unter diesen Umständen zu einer großzügigeren operativen Therapie, zumal die konservative Chemo- und Radiotherapie keine besseren Ergebnisse erreicht.

F. ANHANG

1. TNM - Klassifikation der UICC (1978)

T - Primärtumor

TIS Präinvasives Carcinom

To Keine Evidenz für einen Primärtumor

T1 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 3cm oder weniger, ist umgeben von Lungengewebe oder visceraler Pleura, ohne bronchoskopische Evidenz einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus.

T2 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 3cm, oder Tumor jeglicher Größe mit begleitender Atelektase oder obstruktiver Entzündung, die sich bis zum Hilus ausdehnt. Bei der Bronchoskopie darf die proximale Ausdehnung des Tumors höchstens bis 2cm distal der Carina reichen. Jede begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie muß weniger als einen ganzen Lungenflügel treffen, und es darf kein Pleuraerguß bestehen.

T3 Tumor jeglicher Größe mit direkter Ausdehnung auf benachbarte Strukturen wie Thoraxwand, Zwerchfell oder Mediastinum, oder Tumor bei der Bronchoskopie weniger als 2cm distal der Carina, oder Tumor verbunden mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie eines ganzen Lungenflügels, oder Pleuraerguß.

TX Tumor, der nicht beurteilt werden kann oder Tumornachweis durch maligne Zellen im Bronchopulmonalsystem eines ganzen Lungenflügels, oder Pleuraerguß.

N - regionäre Lymphknoten

- N0** Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
- N1** Evidenz von peribronchialen Lymphknoten und/oder homolateralen Hilus - Lymphknoten, einschließlich einer direkten Ausdehnung des Primärtumors
- N2** Evidenz von Lymphknoten im Mediastinum. Dabei empfiehlt sich beim nicht-kleinzelligen Bronchial Ca eine weitere Unterteilung in ipsilateralen (N2a) und kontralateralen (N2b) Befall.
- NX** Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor.

M - Fernmetastasen

- M0** Keine Evidenz für Fernmetastasen
- M1** Fernmetastasen vorhanden
- MX** Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor.

2. Stadieneinteilung der UICC (1978)

Stadium	T	N	M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
II	T2	N1	M0
III	T12	N2	M0
	T3	N012	M0
IV	T123	N012	M1

3. Stadieneinteilung des AJC

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
II	T2	N1	M0
III	T12	N2	M0
	T3	N012	M0
	T123	N012	M1

4. Karnofsky - Skala

- A fähig zu normaler Aktivität und Arbeit, keine spezielle Versorgung notwendig (80 - 100%)
- B arbeitsunfähig, kann zu Hause leben, sich um persönliche Sachen kümmern jedoch ist Hilfe in manchen Bereichen notwendig (50 - 70%)
- C unfähig zur Selbstsorge, bedarf Pflege bzw. Krankenhauspflege (10 - 40%)

100%	normal, keine Klagen, keine Krankheitszeichen
90%	fähig zu normaler Aktivität und Belastbarkeit, aber geringe Krankheitszeichen vorhanden
80%	normale Aktivität und Belastbarkeit, mäßige Krankheitszeichen vorhanden
70%	sorgt für sich selbst, unfähig zur Entfaltung normaler Aktivität oder aktiver Tätigkeit
60%	sorgt meist noch für sich selbst, gelegentliche Hilfe notwendig
50%	erhebliche Hilfeleistung notwendig, häufige ärztliche Hilfe
40%	schwerbehindert, spezieller Hilfe bedürftig
30%	sehr schwer behindert, Hospitalpflege zweckmäßig, keine Lebensgefahr
20%	Hospitalpflege notwendig, sehr krank, aktive lebensunterstützende Maßnahmen notwendig
10%	moribund, rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

G LITERATURVERZEICHNIS

1. v. Angerer, v. Bruns, v. Eiselsberg
"Chirurgie des Halses, der Brust, der Wirbelsäule und des Beckens.
Lehre von den Hernien"
Enke - Verlag, Stuttgart, 1902, 542-544
2. Bates, M.
"Bronchial Carcinoma"
Springer Verlag, 1984
3. Beattie, E. J.
"Lung Cancer"
World Journal of Surgery 5, 661-662, 1981
4. Becker, H. et.al.
"Ergebnisse der operativen Behandlung des Bronchialcarcinoms"
Dt. Med. Wschr. 101, 1553, 1976
5. Belli, L., Meroni, A., Rondinara, G.
"Bronchoplastic procedures and pulmonary artery reconstruction in the
treatment of bronchogenic cancer"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 90, 167-171, 1985
6. Bier, A., Braun, H., Kummell, H.
"Chirurgische Operationslehre II"
Verlag von J. A. Barth, Leipzig, 1923, 691-693
7. BMDP
Statistical Software
University of California Press, Berkeley L.A./London, 1983
8. Bodemann, H. H., Arnold, H., Wannenmacher, M.
"Therapie des kleinzelligen Bronchialcarcinoms"
DMW 109, 23, 913-915, 1984
9. Bodemann, H. H., Arnold, H., Wannenmacher, M.
"Stadieneinteilung und Untersuchungsgang beim kleinzelligen BC"
DMW, 109, 23, 910-912, 1984
10. Boller, K., Hegenbarth, J.
"Präoperative Diagnostik und operative Therapie des BC"
Inaug. Diss. Justus von Liebig Universität, Gießen, 1984

11. Branscheid, D.
"Die operative Therapie des Bronchialcarcinoms"
Inaug. Diss. Phillips Universität, Marburg, 1983
12. Breyer, R.H., Karstaedt, M., Mills, S.
"Computed Tomography for evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: Correlation with Surgical Staging"
38, 3, 215-220, 1984
13. Brock, R.
"Long survival after operations for cancer of the lung"
Brit. J. of Surg. 62, 1, 1975
14. Chan, W.C., Colbourne, M.J., Fung, S.C.
"Bronchial Cancer in Hongkong 1976-77"
Brit. J. Cancer 39, 182-192, 1979
15. Cohen, M.H., Selawoy, O.S.
"Bronchogenic carcinoma: Prognostic factors and criteria of response, Cancer Therapy"
Raven Press N.Y., 185-196, 1975
16. Eckert, M.
"EC-Diagnostik, Therapie und Ergebnisse"
Fortschr. Med. 97, 1047, 1979
17. Eder, M. et.al.
"Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie"
Springer Verlag 30, 631-637, 1977
18. Fischnaller, M.
"Statistische Auswertung bronchopulmonaler Carcinome nach Tumortypen"
Wien. Med. Wschr. 20, 663, 1980
19. Flehinger, B.J., Melamed, M.R., Zaman, M.B.
"Resectability of lung cancer and survival in the New York Lung Cancer Detection Program"
World J. of Surg. 5, 681-687, 1981
20. Fraser, R.G., Pare, P.
"Diagnosis of diseases of the chest"
2.Vol.II, Saunders Company, 1071, 1978
21. Frenzel, H. et.al.
"Die Chirurgie"
Urban und Schwarzenberg 629-637, 1928

22. Fujimura, S., Kondo, T., Imai, T., Yamauchi, A.
"Prognostic evaluation of tracheobronchial reconstruction for
bronchogenic carcinoma"
J. of Thoracic and Cardiovasc. Surg. 90, 161-166, 1985
23. Garre, C., Borchard, A.
"Lehrbuch der Chirurgie"
Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig 192-193, 1921
24. Greschuchna, D., Maaßen, W.
"Pro-Contra: Kleinzelliges Bronchialcarcinom, Operation oder Chemo-
therapie als primäre Behandlung. Argumente für eine primäre selektive
Resektionsbehandlung"
Internist 22, 656, 1981
25. Gross, R., Schmidt, C.G.
"Klinische Onkologie"
Thieme Verlag 30.1-30.30, 1985
26. Gütgemann, A., Kreuzberg, B., Lichtenthaler, J., Savie, B.
"Ergebnisse und Erfahrungen zum Bronchialcarcinom"
Med. Welt 27, 835, 1976
27. Hasse, J.
"Zur Chirurgie des Lungencarcinoms"
Praxis 70, 12, 501, 1981
28. Heberer, G. et.al.
"Chirurgie"
Springer Verlag 4, 238-240, 1983
29. Hilaris, B.S., Martini, N., Nori, D.
"The Place of Radiotherapy in the Treatment of Lung Cancer"
World J. of Surg. 5, 675-679, 1981
30. Hild, P., Dobroschke, J., Aigner, K., Henneking, K.
"Komplikation nach thoraxchirurgischen Eingriffen"
Langenbach Archiv Klin. Chir. 351, 277, 1980
31. Hoppe, R.
"über die Lungenkrebsdiagnostik"
Dtsch. Med. Wsch. 43, 102, 1977

32. Jenny, H.
"Histologie, Tumorstadium, Lebenserwartung beim Bronchialcarcinom"
Thoraxchirurgie 19, 244, 1971
33. Jenny, H.
"Zur Prognose von Patienten mit inoperablen Bronchialcarcinomen"
Wien. Med. Wschr. 124, 39, 565, 1974
34. Jenny, H., Buchberger, R.
"Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Bronchialcarcinoms"
Langenb. Arch. Klin. Chir. 299, 485, 1962
35. Kessler, E., Wolf, F. J.
"Ergebnisse der Resektionsbehandlung des Bronchialcarcinoms an der
chirurgischen Universitätsklinik Mainz 1958-1972"
Prax. Pneumol. 32, 513, 1978
36. Kirsh, M. M., Sloan, H.
"Mediastinal Metastases in Bronchogenic Carcinoma: Influence of
postoperative Irradiation, cell type and location"
Annals of Thoracic Surg. 3315, 459-463, 1982
37. Kutschera, W.
"Segment Resection of Lung Cancer"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 32, 102-104, 1984
38. Kytzia, S.
"Operative Behandlungsergebnisse des Bronchialcarcinoms an der
J.W. von Goethe Universität Frankfurt"
Inaug. Diss. Frankfurt a.M., 1981
39. Linder, F., Jagdschian, F.
"Der solitäre Rungherd"
Langenb. Arch. Klin. Chir. 292, 371, 1959
40. Ludwig, C., Obrecht, J. P.
"Das kleinzellige Bronchuskarzinom"
DIA 13, 29-40, 1980
41. Lüllig, H., Hewera, K., Vogt-Moykopf, J.
"Mediastinoskopie, Indikation und Aussagefähigkeit"
Prax. Pneumol. 31, 25, 1977

42. Lüllig, H., Vogt-Moykopf, J.
"Bronchialcarcinom: Chirurgische Therapie"
Münch. Med. Wschr. 37, 122, 1980
43. Martini, N., Melamed, M. R.
"Occult Carcinomas of the lung"
Annals of thorac. surg. 3013, 215-223, 1980
44. Martini, N., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., Beattie, E. J.
"Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with
mediastinal lymph node metastases"
Annals of surg. 198, 3, 388-397, 1983
45. Martini, N., Flehinger, B. J., Zaman, M. B.
"Results of Surgical Treatment in N2 Lung Cancer"
World J. Of Surg. 5, 663-666, 1981
46. Martini, N., Flehinger, B. J., Zaman, M. B.
"Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node
metastases"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 80, 390, 1980
47. Martini, N., Beattie, E.
"Results of surgical treatment in stage 1 lung cancer"
J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 74, 4, 500, 1977
48. Mason, J.
"Cancer of the Lung"
Lancet 1, 587, 1949
49. Meigs, J. W.
"Epidemic lung cancer in women"
J. Amer. med. Ass. 238, 1055, 1977
50. Mountain, C. F.
"Assesment of the role of surgery for control of lung cancer"
Am. Thorac. Surg. 24, 365, 1977
51. Naruke, T., Suemasu, K., Ischikawa, S.
"Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal
lymph nodes"
J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg. 71, 2, 279-285, 1976

52. Naruke, T., Suemasu, K., Ishikawa, S.
"Lymphnode mapping and curability at various levels of metastasis
in resected lung cancer"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76, 832, 1978
53. Nohl-Oser, H. C.
"The long-term survival of patients with lung cancer treated
surgically after selection by mediastinoscopy"
Thorac. cardiovasc. Surgeon 28, 158-161, 1980
54. Fou, E., Aberg, T.
"The need for surgery in an unselected bronchial carcinoma population"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 27, 347-358, 1979
55. Olsen, B. K.
"Primary bronchial carcinoma"
Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 11, 269, 1977
56. Pantzar, P., Meurala, H., Laustela, E.
"Peroperative fine needle aspiration biopsy of lung tumors"
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 17, 51-53, 1983
57. Pearson, F. G., De Larue, M. C., Ilves, R.
"Significance of positive superior mediastinal nodes identified at
mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83, 1-11, 1982
58. Pearson, F. G., Nelems, J. M., Henderson, R. D.
"The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for
bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal
lymph nodes"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64, 3, 382-390, 1972
59. Pearson, F. G.
"Use of mediastinoscopy in selection of patients for lung cancer
operations"
Annals of Thorac. Surg. 3013, 205-207, 1980
60. Pearson, F. G., Nehus, J. M., Henderson, R. D., Deharme, H. O.
"The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for
bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinum"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74, 600, 1977

61. Reifferscheid, et.al.
"Chirurgie"
Thieme Verlag
62. Rübe, W.
"Der Lungenrundherd"
Thieme Verlag 1967
63. Scarantino, C.W., Levitt, G.
"Lung Cancer"
Springer Verlag 231-249, 1985
64. Scherer, E. et.al.
"Strahlentherapie" Springer Verlag 1980
"Strahlentherapie der Tumoren der Lunge" Heilmann, H.P. 515
65. Schoenleben, K., Wittrin, G., Krebs, C.
"Diagnostik und chirurgische Therapie des Bronchialcarcinoms.
Bericht über 1000 Fälle"
Münch. Med. Wschr. 117, 293, 1975
66. Seeber, S., Niederle, M.
"Interdisziplinäre Therapie des Bronchialcarcinoms"
Springer Verlag 1985
"Die Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinoms"
Heilmann, H.P. 95-97
67. Shields, T.W., Higgins, G.A., Kuhn, R.J.
"Factors influencing survival after resection for bronchial cancer"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64, 3, 391-399, 1972
68. Smith, R.A.
"The importance of mediastinal lymph node invasion by pulmonary
carcinoma in selection of patients for resection"
Annals of thorac. surg. 25, 1, 5-11, 1978
69. Soorae, A.S., Stevenson, H.M.
"Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection
for bronchogenic carcinoma"
J. of Thorac. Cardiovasc. Surg. 78, 2, 175-180, 1979

70. Taube, K., Konietzko, W.
"Prediction of postoperative cardiopulmonary function in patients undergoing pneumonectomy"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 28, 348-351, 1980
71. Thermann, M., Poser, H., Müller-Hermelink, K.H.
"Evaluation of tomography and mediastinoscopy for detection of mediastinal lymph node metastases"
Annals of thorac. surg. 37, 6, 443-447, 1984
72. Tillmanns, H.
"Lehrbuch der speziellen Chirurgie I"
Veit&Comp. Verlag, Leipzig 631-632, 1897
73. Toomes, H.
"Lokale Immunstimulation bei operierten nicht-kleinzelligem BC"
DMW 109, 24, 935-940, 1984
74. Ungar, J., Gyeney, I., Scherer, E., Szarvas, I.
"Sleeve lobectomy: An alternative to pneumonectomy in the treatment of bronchial carcinoma"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 29, 41-46, 1981
75. Van den Bosch, Gelissen, H.J., Wagenaar, S.S.
"Exploratory thoracotomy in bronchial carcinoma"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 85, 733-737, 1983
76. Vincent, R.G. et.al.
"Surgical therapy of lung cancer"
Thorac. Cardiovasc. Surg. 71, 581, 1936
77. Vogt-Moykopf, J., Arens, C., Zeidler, D.
"Der solitäre Lungenrundherd"
Med. Welt 28, 620, 1977
78. Vassner, V.J., Hauser, G.
"Rückschau und Ausblick in der Bronchialcarcinom-Chirurgie"
Thoraxchirurgie 15, 331, 1967
79. WHO
"The World Health Organization histological typing of lung tumours"
WHO, Geneva, Switzerland, 1982

80. Wittes, R.E., Natale, R., Sierocki, J.
"Treatment of patients with small-cell lung cancer at the
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1974-1979"
World J. Surg. 5, 689-694, 1981
81. Zeidler, D., Toomes, H., Vogt-Moykopf, J.
"Therapie des Bronchialcarcinoms"
ärztl. Praxis 23, 1056, 1976
82. Zeidler, D., Linder, F.
"Das Bronchialcarcinom"
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1099, 1973

ANHANG

83. Kellermann, G. et.al.
"Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma"
New Engl. J. Med. 289, 934, 1973
84. Hopkin, J.M., Evans, H.J.
"Cigarette smoke induced DNA damage and lung cancer risk"
Nature London 283, 388, 1980
85. Becker, M., Frentzel-Beyme, R., Wagner, G.
"Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland"
Springer Verlag, 1984
86. Greco, F.A. et.al.
"Small cell lung cancer: Progress and perspective in small cell
lung cancer"
Semin. Oncol. 5, 323, 1978
87. Wilkins, E.W. et.al.
"Four decades of experience with resections for bronchogenic
carcinoma at the Massachusetts General Hospital"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76, 364-368, 1978
88. Vogt-Moykopf, J.
"Chirurgische Therapie des Bronchialcarcinoms" in: Rilling, S. :
"Bronchialcarcinom"
Schriftenreihe Krebsgeschehen, Fischer, Heidelberg, 39-47, 1979

89. Smart, J.
"Can lung cancer be cured by irradiation alone?"
J. Amer. med. Ass. 195, 1034, 1966
90. Deeley, Th. S.
"Carcinoma of the Bronchus"
Butterworth, London, 1971
91. Süddeutsche Zeitung "Aus Forschung und Wissenschaft"
Ausgabe vom 5.12.85
92. Denk, A., Karrer, K.
"Chirurgische Onkologie"
edition medizin Weinheim, Deerfield Beach-Florida, Basel, 394, 1984
93. Aktuelle Onkologie 26 Drings, P., Schmähl, D., Vogt-Moykopf, I.
"Bronchialcarcinom"
W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien 8, 1985
94. Mountain CF
"The new international staging system for lung cancer"
Chest 86 (suppl.) 225-233, 1986

Danksagung

Nach Beendigung dieser Arbeit gilt mein Dank:

Herrn Prof.Dr.G. Heberer

für die Überlassung des Themas und die guten Arbeitsbedingungen
an der Chirurgischen Klinik.

Herrn Prof.Dr.L. Sunder-Plassmann

für die Durchsicht des Manuskripts und die anregenden Korrektur-
vorschläge

Herrn Priv.Doiz.Dr.H. Dienemann

für die intensive Betreuung und stetige Hilfsbereitschaft,
die konstruktiv-pragmatische Unterstützung bei der Erstellung
der Arbeit, die zügige Durchsicht und Korrektur der Manuskripte
und das angenehme und kooperative Arbeitsklima.

den Damen und Herren des Instituts für Statistik und Biomathematik
in München-Großhadern, insbesondere Frau Klausing und den Herren
Dirschedel, Weiker und Kampe, für die begleitende Unterstützung
bei der Auswertung der Daten.

Herrn Christian Voigt,

der anhand desselben Patientenguts Fragen der Symptomatik und
Diagnostik bearbeitet hat, für die schöne Zeit der Zusammenarbeit.

Herrn Christian Eller

in stillem Gedenken, für die Unterstützung bei der graphischen
Darstellung der Ergebnisse

Herrn Jasiu Pietrulla

für die Überlassung seines Personal Computers und Wohnungsschlüssels

Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Torsten Schäfer
geboren:	24.10.1961 in Lübeck
Eltern:	Dr.med. Alfred Schäfer, Obermedizinalrat (+5.8.66) Johanna Schäfer, geb. Materlik, Chemotechnikerin
Schulbildung:	1971 - 1981 Erasmus-Grasser Gymn. München, Abitur
<u>Studium:</u>	1982 - 1988 Humanmedizin, Lud.Max. Universität
<u>Famulaturen:</u>	11/81 - 1/82 Chirurg. Klinik Prof. Hart, Mü-Solln Krankenpflegepraktikum 10/84 Chirurg. Klinik, Klinikum Ingolstadt 8/85 1.Med.Klinik, Klinikum Augsburg 10/85 Chirurg. Praxis Dr.Heilmann, FFB 8/86 Chirurg. Klinik, Krhs. Mü-Harlaching
<u>Prakt. Jahr:</u>	4/87 - 7/87 Chirurg. Klinik und Poliklinik der Universität Mü, Klinikum Großhadern 8/87 u.11/87 Staatl. Orthop. Klinik, Mü-Harlaching
<u>Auslandsstudium:</u>	Sommersem.86 Universität WIEN/Österreich 3/86 - 4/86 Famulatur Anästhesie Wilhelminenspital Wien 9/87 u.10/87 University of California SAN FRANCISCO/FRESNO USA Departement of Orthopaedic Surgery 12/87 - 2/88 Universität ZÜRICH/Schweiz Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern
<u>3. Staatsexamen:</u>	20.5.88 Vorsitz: Prof. Heberer, Note: sehr gut 3.6.88 Approbation als Arzt
<u>Dissertation:</u>	11/85 - 8/87 " Spätprognose des Bronchialcarcinoms " aus der Chirurg. Klinik und Poliklinik der Universität Mü, Klinikum Großhadern
<u>Besonderes:</u>	1971 - 1976 Mitglied der " Münchner Chorbuben " st. 10/79 Verpflichtung im Katastrophenschutz beim Malteser Hilfsdienst Ausbildung zum Rettungssanitäter (3/82) st. 4/84 Stipendiat der Hartmannbund Stiftung

